บทคัดย่อภาษาไทย

การดื้อต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบตาแลคแทมเป็นปัญหาของโลกในปัจจุบัน ปัจจุบันเชื้อในกลุ่มสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส และอีโคไล โดยปกติจะดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิดและเป็นอันตรายต่อสุขภาพสำหรับผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาลและบุคคลากรที่ให้การรักษา ฉะนั้นการค้นหายาปฏิชีวนะใหม่ๆและสารประกอบที่สามารถยับยั้งการดื้อยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบตาแลคแทมจึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญและเร่งด่วนที่ต้องรีบดำเนินการ การศึกษาวิจัยครั้งนี้เราได้ทดสอบฤทธิ์ในการเป็นสารปฏิชีวนะของสารฟลาโวนอยด์ที่เกิดขึ้นในพืชที่มีในธรรมชาติได้แก่ กาแลนจิน การวิจัยพบว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้ออีโคไล ดีเอ็มเอสที 20662 ของอะมอกซีซิลลินและกาแลนจิน เท่ากับ >1,000 และ 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส ดีเอ็มเอสที 20651 ของเซพตาซีดีมและกาแลนจิน เท่ากับ 50 และ 300 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ผลจากการทดสอบเชคเกอร์บอร์ด แสดงให้เห็นว่า ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้ออีโคไล ดีเอ็มเอสที 20662 ของยาผสมกับกาแลนจิน ลดลงได้แก่ อะมอกซีซิลลิน 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ผสมกับกาแลนจิน 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ยิ่งไปกว่านั้นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส ดีเอ็มเอสที 20651 ของเซพตาซีดีม ผสมกับกาแลนจิน ลดลงเป็น 10 และ 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ผลการนับเชื้อที่ยังรอดชีวิตจากกราฟการเจริญเติบโตของเชื้อพบว่า กราฟการเจริญของเชื้อ อีโคไล ดีเอ็มเอสที 20662 ถูกยับยั้งการเจริญเมื่อใส่สารผสมระหว่างอะมอกซีซิลลิน 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรและกาแลนจิน 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร กราฟการเจริญเติบโตของสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส ดีเอ็มเอสที 20651 ก็ถูกยับยั้งให้อยู่ในระดับต่ำสุดในช่วงตั้งแต่ 6 ชั่วโมงเป็นต้นไป เมื่อได้รับสารผสมระหว่างเซฟตาซิดีม 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร กับกาแลนจิน 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร นอกจากนั้นแล้ว ผลการวิจัยจากกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนยังพบว่า สารผสมของเซฟตาซิดีม 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร กับกาแลนจิน 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ทำให้รูปลักษณะทางสัณฐานของเชื้อสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส ดีเอ็มเอสที 20651 ถูกทำให้เสียหายอย่างมาก ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนของเชื้อ อีโคไล ดีเอ็มเอสที 20662 เมื่อได้รับยา ระหว่างอะมอกซีซิลลิน 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรและกาแลนจิน 30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ทำให้เซลล์ได้รับความเสียหายอย่างมาก รวมถึงการแยกออกของเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอกด้วย ซึ่งอาจจะเนื่องมาจากการที่เปบทิโดไกลแคนที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอกได้รับความเสียหาย บางเซลล์ของแบคทีเรียสูญเสียไรโบโซมไปจากไซโทพลาสซึม เซลล์ของแบคทีเรียจำนวนมากมีขนาดยาวกว่ากลุ่มควบคุม การวิเคราะห์ทางเอนไซม์พบว่า กาแลนจินามารถยับยั้งเบตาแลคแทมเมสจากเชื้อแบซิลลัส ซีเรียส ได้ ในขณะที่เทคโทไคลซินและ 6-คลอโร-7-เมททิลฟลาโวนแสดงการยับยั้งเพนนิซิลลินเนส ไทป์4 จากเชื้อเอนเทอโรแบคเตอร์ โคลเอเซ ผลจากการทดลองนี้บ่งชี้ว่า กาแลนจินนอกจากจะยับยั้งที่บริเวณโครงสร้างของเซลล์และการแบ่งตัวของเซลล์แล้ว ยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เบตาแลคแทม เมสด้วย

จากการศึกษานี้ สามารถสรุปได้ว่า กาแลนจิน มีศักยภาพที่จะยับยั้งเชื้อเชื่ออีโคไล ดีเอ็มเอสที 20662 และสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส ดีเอ็มเอสที 20651 ที่ดื้อต่อยาอะมอกซีซิลลินและเซพตาซิดีมตามลำดับ เมื่อ

ให้ผสมกับยาเหล่านี้ เมื่อดูถึงความปลอดภัยในการ ในการบริโภคพืชที่มีกาแลนจิน (สารฟลาโวนอยด์) เหล่านี้อยู่แล้ว กาแลนจินน่าจะได้รับการวิจัยและพัฒนามาผสมกับยาในกลุ่มเบตาแลคแทมในการยับยั้งเชื้อที่ดื้อยาและคุกคามชีวิตมนุษย์อยู่ในขณะนี้

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Resistance to β-lactam antibiotics is a global problem. Today strains of *Staphylococus aureus (S. aureus)* and *Escherichia coli* (*E. coli*) are usually multiply resistant to many antibiotics and pose life-threatening risks to the hospitalised patients and their care givers. The search for new antibacterial agents and compounds that can reverse the resistance to β-lactam antibiotics are research objectives of far reaching importance and urgently needed. In this study, we have examined the antibacterial action of galangin, the naturally occurring flavonoids. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of amoxicillin and galangin alone against *E. coli* DMST 20662 were >1,000 and 500 μg/ml respectively. The MICs of ceftazidime and galangin against *S. aureus* DMST 20651 were 50 and 300 μg/ml respectively. The results of checkerboard assay showed that MICs of amoxicillin in combination with galangin were reduced to amoxicillin 10 μg/ml plus galangin 40 μg/ml against this *E. coli* strain. In addition, the MICs of ceftazidime plus galangin against *S. aureus* DMST 20651 were reduced to 10 plus 5 μg/ml respectively. Viable counts showed that the killing curves of *E. coli* DMST 20662 cells by 10 μg/ml amoxicillin were potentiated by galangin 40 μg/ml. Ceftazidime 5 μg/ml in combination with 5 μg/ml of galangin also reduced the CFU/ml of *S. aureus* DMST 20651 to low levels ($1x10^3$ CFU/ml) over 6 h. Electronmicroscopy clearly showed that the combination of ceftazidime 5 μg/ml with 5 μg/ml of galangin caused marked morphological damage for *S. aureus* DMST 20651. Also, electronmicrographs of thin sections of log phase *E. coli* DMST 20662 grown for 4 h in the presence of amoxicillin 8 μg/ml plus galangin 30 μg/ml indicated that the combination at these concentrations caused marked morphological damage to the cells. The damage included loosening or detachment of the outer membrane which may have resulted from damage to the peptidoglycan layer internal to the OM. Some of the bacteria exhibited electron-transparent areas devoid of ribosomes in the cytoplasm. Most of the treated bacteria were considerably larger and longer than the control bacteria. Enzyme assay indicated that galangin had an inhibitory activity against β-lactamaseI from *B. cereus*. Galangin had some activity and tectochrysin and 6-chloro-7-methylflavone showed greater activity against penicillinase type IV from *E. cloacae*. These results indicated that in addition to the direct effect on cell structure and cell division, the resistance reversing activity of galangin against bacteria might also include inhibition of β-lactamase activity.

From the study, it was concluded that galangin has the potential to reverse bacterial resistance to amoxicillin and ceftazidime against *E. coli* DMST 20662 and *S. aureus* DMST 20651 respectively. In view of their limited toxicity, galangin offers for the development of a valuable adjunct to β-lactam treatments against otherwise resistant strains of currently almost untreatable microorganisms