

ความสำคัญของเบต้า แล็คตามเอส ในทางแพทย์

นราทร ชรรรมบุตร*
อรุณศักดิ์ นาวานิรัศย์*

Dhamabutra N, Navanirathai A. The medical significance of beta-lactamase. Chula Med J 1987 Jun; 31(6) : 433-440

Beta-lactamase is a potent bacterial degradative-hydrolyzing enzyme. This specific enzyme has now been thoroughly investigated. The role of β -lactamase and characteristics such as the original production, mechanism of destroying β -lactam antibiotics, a novel β -lactamase classification, β -lactamase inhibitors and the socioeconomic problems of new synthetic-beta-lactam antibiotics are also discussed in this article.

Reprint requests : Dhamabutra N. Department of Microbiology, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.
Received for publications. July 7, 1987.

โดยทั่วไปนั้นแบคทีเรียมีผนังเซลล์ที่แน่นอน (rigid) มากกว่าเซลล์ของสัตว์ เพราะผนังเซลล์ของแบคทีเรียกำหนดสัดส่วน (corsets) และควบคุม internal osmotic pressure ไว้ด้วย ฉะนั้น การที่ผนังเซลล์ของแบคทีเรียมีขนาดที่ดีหรือมีสิ่งใดมาขยับยั้งหรือทำลายผนังเซลล์ก็ทำให้แบคทีเรานั้นตาย (lysis) ปฏิชีวนะเพนิซิลลินและเซฟฟาโลสปอรินส์เป็นยาต้านจุลินทรีย์ประเภท เบต้า-แล็คแตมที่สามารถยับยั้งและทำลายผนังของตัวแบคทีเรีย ทำให้แบคทีเรียบางสายพันธุ์มีชีวิตรอดอยู่ได้ (L-form) ทั้ง ๆ ที่ไม่มีผนังเซลล์ อย่างไรก็ตามก็คิดในสมัยที่ค้นพบเพนิซิลลินใหม่ ๆ นั้น มีรายงานที่น่าสนใจแสดงให้เห็นว่า ตัวแบคทีเรียเองสามารถยับยั้งเอ็นไซม์มาทำลาย (inactivated) เพนิซิลลินได้ด้วย⁽¹⁾

ในปี ค.ศ. 1940, Abraham และ Chain รายงานการพบสารชนิดหนึ่งที่สกัดได้จากแบคทีเรีย *Escherishia coli* มีคุณสมบัติเป็นเอ็นไซม์ที่ยับยั้งและทำลายปฏิชีวนะเพนิซิลลินได้ กลุ่มเอ็นไซม์ที่พบนั้นรู้จักกันในนามของ "Penicillinase"⁽²⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 1965 มีรายงานการพบเอ็นไซม์อีกชนิดหนึ่ง ซึ่งคณะกรรมการ Enzymatic Commission ให้เรียกว่า Beta-lactamase ซึ่งคุณสมบัติของเอ็นไซม์นี้เป็น "Penicillin amido-Beta-lactam hydrolyse"⁽³⁾

ในยุคปัจจุบัน วิทยาศาสตร์การแพทย์เจริญไปมากจนรู้ว่าพลาซมิดส์ส่วนมากมี plasmids ที่ควบคุมการผลิตเอ็นไซม์ เบต้า แล็คตาเมส มี plasmid เป็น genetic elements เล็ก ๆ ที่สถิตอยู่นอก chromosome ของแบคทีเรียที่ก่อโรคนั้น* Plasmid แต่ละชนิดมี gene ที่บังคับตัวแบคทีเรียให้ผลิตเอ็นไซม์ เพนิซิลลินเนส หรือ เบต้า-แล็คตาเมส ที่ไป "hydrolyse" "ring" ของปฏิชีวนะประเภทเบต้า-แล็คแตม จนกลายเป็นสารที่ไร้คุณสมบัติในการทำลายพลาโรเจนส์ สารที่ว่านี้เรียกว่า penicillinoic acid หรือ dicarboxylic acid จนถึงทุกวันนี้มีรายงานแสดงให้เห็นว่าแบคทีเรียก่อโรคทั้งแอโรบส์และแอนแอโรบส์หลายสายพันธุ์สามารถยับยั้งเพนิซิลลินเนสหรือเบต้า-แล็คตาเมส ได้^(4,5)

1. ชนิดของ Hydrolysing enzymes ที่มีผลกระทบต่อปฏิชีวนะเบต้า-แล็คแตม**

ในปัจจุบัน พบว่ามีเอ็นไซม์ที่สามารถทำลาย (hydrolyzing effect) และรบกวนฤทธิ์ของปฏิชีวนะเบต้า-แล็คแตม

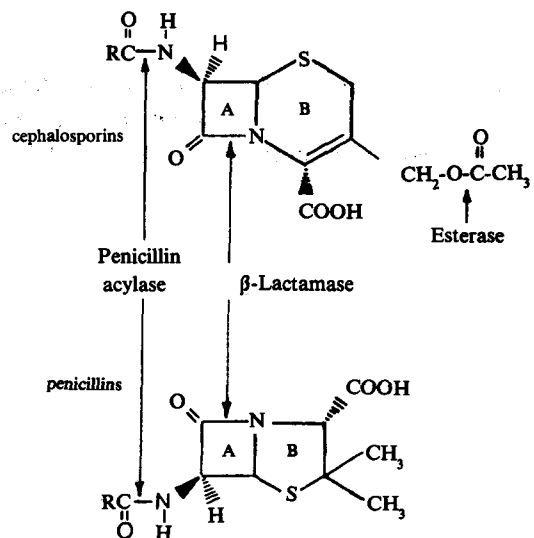
เป็นต้นว่า;

1.1 Acylases หรือ amidases : จุลชีพประเภท รา และแบคทีเรียบางชนิดสามารถขับเอ็นไซม์นี้ออกมาทำลาย "acyl - side chain" ของยาต้านจุลชีพ เบต้า-แล็คแตมได้เป็นอย่างดี แต่จำนวนเอ็นไซม์ที่ขับออกมามีน้อย จึงมีผลกระทบต่อปฏิชีวนะดังกล่าวเพียงเล็กน้อย เอ็นไซม์ชนิดนี้จึงมีประโยชน์เฉพาะในทางวิเคราะห์หาอนุพันธ์ของเพนิซิลลินตัวใหม่ ๆ เท่านั้น (Fig. 1)

1.2 Esterase : เอ็นไซม์นี้ทำลาย "acetyl group" ของเซฟฟาโลสปอรินส์ ทำให้ไม่มีฤทธิ์ทำลายพลาโรเจนส์ได้อีกต่อไป แต่ในทางตรงกันข้ามทำให้ "ester" ของ talampicillin*** กลายเป็น active ampicillin นอกจากแบคทีเรียบางสายพันธุ์ที่ขับเอ็นไซม์นี้แล้ว เนื้อเยื่อของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (mammalian) บางชนิดขับเอ็นไซม์นี้ (Fig. 1)

1.3 Beta-lactamase : เป็นเอ็นไซม์ที่พลาโรเจนส์ส่วนมากสร้างได้ดี เอ็นไซม์นี้จะ hydrolyze เพนิซิลลินและเซฟฟาโลสปอรินส์ ให้เป็นสาร stable penicillinate หรือ unstable cephalosporate ตามลำดับ สารที่เกิดขึ้นไม่มีสมบัติในการฆ่าพลาโรเจนส์ต่อไปอีก (Fig. 1)

Figure 1. Interaction of cephalosporins and penicillins with hydrolyzing enzymes⁽³⁾



N.B. : A = beta-lactam ring.
B = thiazolidine ring.
R = side chain.

* small extrachromosomal genetic elements.
** degradative enzymes
*** inactive penicillin

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1940 เป็นต้นมา มีผู้ทะยอยกันพบ
บัคทีเรียหลายชนิด เช่น *E. coli*, *Enterobacter* spp.,
Pseudomonas aeruginosa และแม้แต่แอนแอโรบิก ปา-
โรเจเนสต่างก็ขับเอนซัยม์ เบต้า แล็คตาเมส ถึงระดับที่
สามารถทำลายฤทธิ์ของปฏิชีวนะเบต้า แล็คตามได้^(4,5)

2. ชนิดต่าง ๆ ของเอนซัยม์ เบต้า แล็คตาเมส

การจำแนกชนิดของเอนซัยม์ที่ได้จากบัคทีเรียชนิด
แกรมบวกและแกรมลบนั้น ทำได้ยากมาก ด้วยเหตุนี้ Sawai
จึงแบ่งชนิดของเบต้า แล็คตาเมส โดยใช้ substrates*
เป็นหลัก และแบ่งออกเป็น 3 ชนิดดังนี้⁽³⁾

(1) Typical cephalosporinases : หมายถึงเอน-
ซัยม์ที่มีความจำเพาะต่อปฏิชีวนะ เบต้า แล็คตาม ที่เป็น
cephalosporin substrate

(2) Biphasic cephalosporinases : หมายถึง
เอนซัยม์ที่สามารถ “hydrolyze” ปฏิชีวนะเพนนิซิลลิน
และเซฟฟาโลสปอรินส์ คือมีสมบัติ “penicillinase” ด้วย

(3) Specific penicillinase : คือเอนซัยม์ที่มีความ
จำเพาะต่อ penicillin substrate profile เท่านั้น

ต่อมา Jack และ Richmond⁽⁶⁾ จำแนกชนิด
ของเบต้า แล็คตาเมส โดยอาศัยหลักเดียวกับ Sawai ออก
เป็น 4 categories คือ ;

(1) Broad - spectrum enzyme : เอนซัยม์ที่ไม่
มีความจำเพาะ

(2) Penicillinase : เอนซัยม์ที่จำเพาะต่อเพนนิซิลลิน

(3) Cephalosporinase : ที่มี สามารถ hydrolyze
เพนนิซิลลินได้บ้างเล็กน้อย

(4) Specific cephalosporinase : เอนซัยม์ที่มี
ความจำเพาะต่อเซฟฟาโลสปอรินส์ เท่านั้น

ในปี 1973 มีผู้พยายามแบ่งชนิดของเอนซัยม์ Be-
ta-lactamase ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น โดยใช้เบต้า แล็คตามหลาย
ชนิด เป็น substrate profile โดยแบ่งออกได้เป็น 5 clases
คือ;⁽⁷⁾

Class I inducible enzymes ที่มีความจำเพาะ
ต่อเซฟฟาโลสปอรินส์ : เช่น เอนซัยม์ที่ *E. coli*, *En-
terobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. ที่
มี indol positive, *Pseudomonas* spp. และ *Serratia*

spp. ขับออกมา

Class II เอนซัยม์ที่ออกฤทธิ์ต่อเพนนิซิลลินเป็น
ส่วนมาก ในกลุ่มนี้ได้มาจากบัคทีเรียแกรมลบบางสายพันธุ์

Class III เอนซัยม์ที่ออกฤทธิ์ต่อเพนนิซิลลิน
เท่า ๆ กับออกฤทธิ์ต่อเซฟฟาโลสปอรินส์ : ปาโรเจเนส ที่
ก่อโรค ที่พบบ่อย ๆ หลายชนิดมีเอนซัยม์ชนิดนี้ เอนซัยม์
เหล่านี้ คือ; TEM** type 1 หรือ TEM type 2

Class IV เอนซัยม์ Constitutive ที่มีคุณสมบัติ
ทางชีวเคมี แตกต่างจากชนิดที่กล่าวแล้ว และพบในจุลินทรีย์
Blebseillar spp.

Class V เอนซัยม์ที่ไม่เข้าข่าย classes ต่าง ๆ
ที่กล่าวมา : ซึ่งได้แก่ oxacillin-hydrolyzing enzymes
ชนิดต่าง ๆ เช่น OXA-1, OXA-2, OXA-3 และ Pseu-
domonas-specific enzymes (PSE)

อย่างไรก็ดี ในปัจจุบันมีผู้จัดกลุ่มเอนซัยม์ใหม่โดย
ใช้ขนาดของ substrate profile และ sequence homo-
logy**** ช่วยแบ่งเอนซัยม์นี้ เป็น 3 ชนิด^(8,9) คือ ;

Class A ประกอบด้วยเอนซัยม์ที่มีขนาด ~
30,000 ดัลตัน มีฤทธิ์ต่อต้านเพนนิซิลลิน ในกลุ่มนี้ คือ
เอนซัยม์ penicillinases ที่ได้จากบัคทีเรียแกรมบวก เช่น
Bacillus liefreniformis, *Staphylococcus aureus* และ
เอนซัยม์ TEM type B-lactamase จากบัคทีเรียชนิดแกรมลบ
เอนซัยม์ในกลุ่มนี้มีสมบัติเป็น homologous enzymes
เหมือน ๆ กัน

Class B ประกอบด้วยเอนซัยม์ที่มีขนาด ~
23,000 ดัลตัน ซึ่งมีสมบัติต่อปฏิชีวนะเซฟฟาโลสปอรินส์
เพิ่มขึ้น เอนซัยม์นี้ได้มาจาก *Bacillus cereus* type II
B-lactamase เอนซัยม์ในกลุ่มนี้เป็น metallo-thio enzymes

Class C หมายถึง β - lactamase ที่มีขนาด ~
39,000 ดัลตัน จะเห็นได้ว่าในกลุ่มนี้เป็นเอนซัยม์ที่มีโมเลกุล
ใหญ่ บัคทีเรียชนิดแกรมลบขับเอนซัยม์นี้ เอนซัยม์ในกลุ่มนี้
ไม่มีสมบัติ homologous กับ class ต่าง ๆ ที่กล่าวมา

**3. กลวิธานที่ β -lactamase ออกฤทธิ์ต่อต้าน
ปฏิชีวนะ เบต้า แล็คตาม**

โดยทั่ว ๆ ไป ปฏิชีวนะเบต้า แล็คตาม เช่น เพน-
นิซิลลิน และ เซฟฟาโลสปอรินส์ (Fig. 1) จะทำลาย

* คือสารจำเพาะสำหรับชนิดของเอนซัยม์ที่มา hydrolyzed.
** ตั้งชื่อเอนซัยม์ที่พบครั้งแรกจาก *E. coli* ของ ค.ญ. Temoniera
*** oxacillin
**** Corresponding in structure.

ผนังเซลล์ของปาโรเจนท์ที่ไวต่อปฏิชีวนะดังกล่าวโดยปฏิชีวนะจะไปห้าม (prevent) กระบวนการ β -lactam ring ของ "transpeptization" ซึ่งกระบวนการนี้มีความสำคัญในการสร้าง cross walls ของตัวปาโรเจนท์นั้น ผลที่เกิดขึ้นก็คือตัวปาโรเจนท์ไม่สามารถจะดูดซึมน้ำ อาหารเข้าไปในตัวเซลล์ ยิ่งไปกว่านั้นยังไม่สามารถขับถ่าย waste products ออกจากตัวอีก ด้วยเหตุนี้ปาโรเจนท์นั้นจะสลายตัว (lysis) และตายไป ฉะนั้นส่วนสำคัญที่ทำให้ตัวปาโรเจนท์สลายตัว คือ β -lactam ring ของปฏิชีวนะนั้นเอง

เมื่อพิจารณาที่ตัวปาโรเจนท์บาง ปาโรเจนท์ชนิด

แกรมบวกจะขับเอ็นไซม์ เบต้า แล็คตาเมส ออกมาภายนอก รอบ ๆ ตัวเซลล์ ส่วนปาโรเจนท์แกรมลบ และแอนแอโรบส์ ขับเอ็นไซม์ออกมาอยู่ในชั้น periplasmic space ซึ่งอยู่ระหว่าง cytoplasmic membrane และผนังเซลล์ในกลุ่มหลังนี้ ปฏิชีวนะจะต้องซึมผ่านทาง porin channels เข้ามาใน periplasmic spaces ได้ยาก และเข้ามาได้จำนวนน้อย เพราะผนังเซลล์เป็นฉนวน (physico-chemical barrier) อยู่แล้ว ด้วยเหตุนี้ประสิทธิภาพของปฏิชีวนะที่ซึมเข้ามาจึงถูกทำลาย (hydrolyzed) ด้วยเอ็นไซม์ เบต้า แล็คตาเมส ง่าย. (Fig. 2 และ 3)

Figure 2. A tentative structure of the Gram-negative bacterial envelope.⁽³⁾

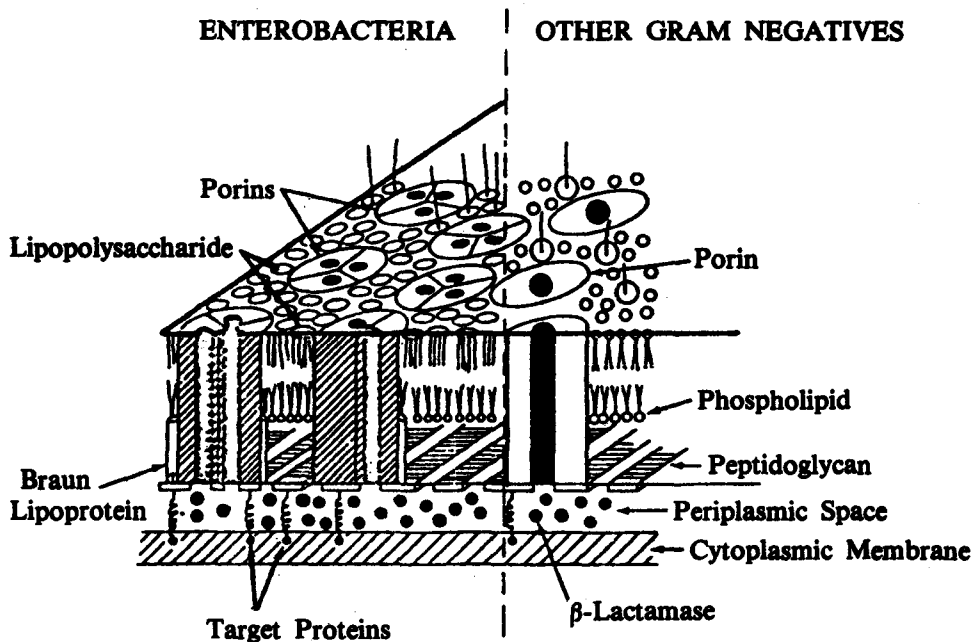
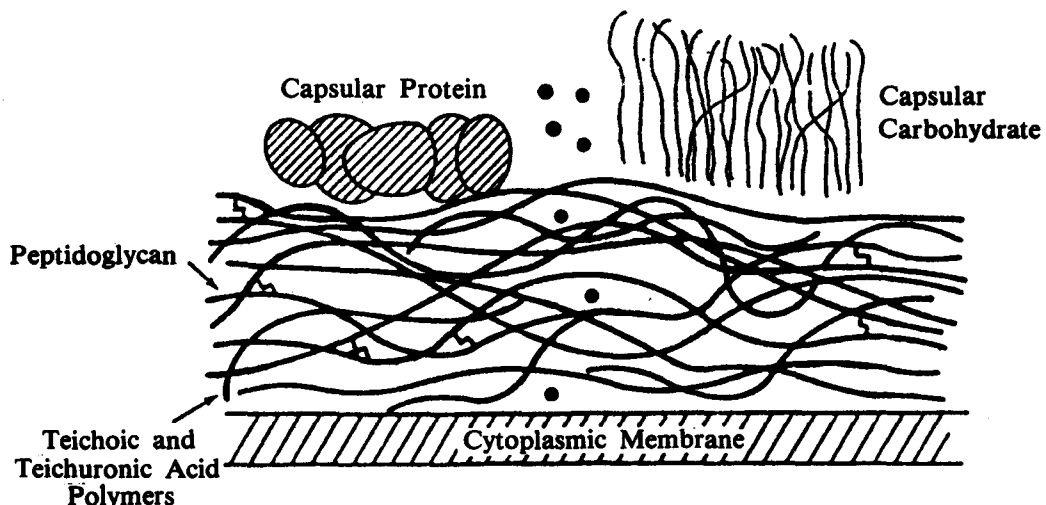


Figure 3. A tentative structure of the Gram-positive bacterial envelope.⁽³⁾



4. ตำแหน่งที่ปาโรเจนต์ผลิตเอ็นไซม์ เบต้า แล็กตาเมส

ในปัจจุบัน ทราบกันทั่วไปแล้วว่า แหล่งที่ปาโรเจนต์ผลิตเอ็นไซม์นี้มี 2 แห่ง คือ;

4.1 Chromosomal origin* ตำแหน่งนี้ควบคุมการผลิตจาก chromosome ของตัวปาโรเจนต์เอง* ปาโรเจนต์ชนิดแกรมลบแทบทั้งหมดขับเอ็นไซม์จาก chromosomal origin

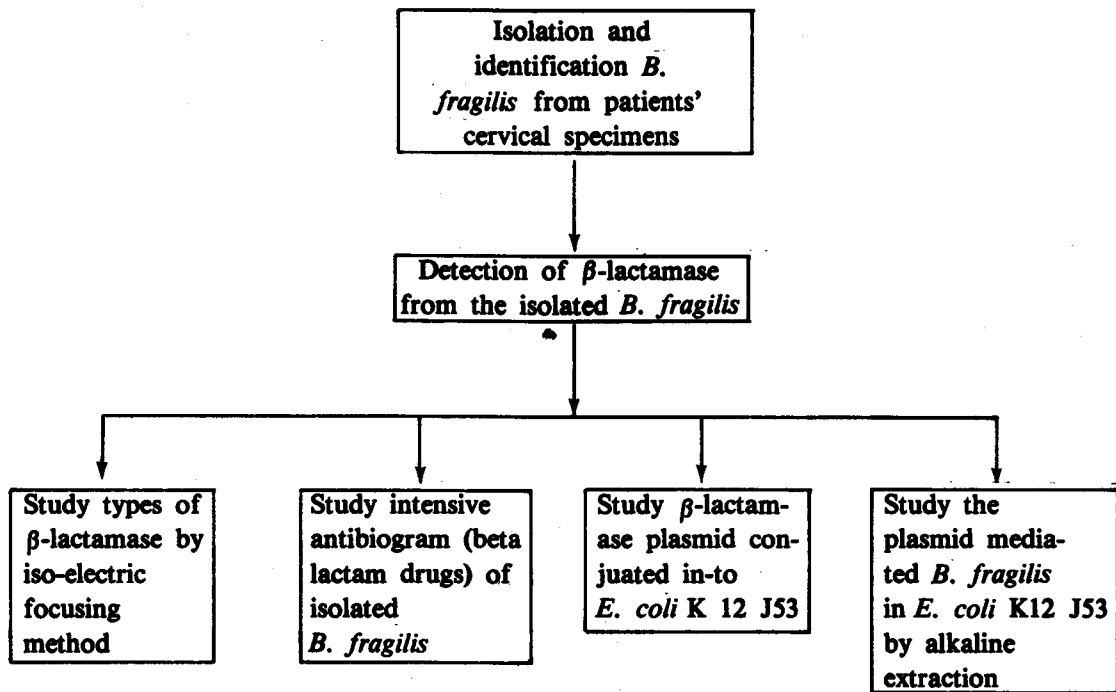
4.2 Extra chromosomal origin : บัคเตเรียหลายสายพันธุ์ทั้งชนิดแอโรบัส และแอนแอโรบัส มี plasmids ซึ่งเป็น small extra chromosomal genetic elements ขับเอ็นไซม์ β -lactamase ที่มีสมบัติเป็นชนิด oxacillin (OXA-1, OXA-2, OXA-3) และชนิด Pseudomonas specific enzyme (PSE)

Plasmid เป็น DNA ที่อยู่นอก chromosome และมีหน้าที่ทำสิ่งที่มีประโยชน์ให้กับตัวบัคเตเรียหลายชนิด

เช่น sex factor, ช่วยผลิตปฏิชีวนะ colicins และแม้กระทั่งการผลิต R-factor. Plasmid อาจมี 1 gene ที่ดื้อต่อปฏิชีวนะเบต้า แล็กตามเพียงชนิดเดียว หรือจะมีหลายยีนที่ดื้อต่อปฏิชีวนะหลายชนิดก็ได้ (multiple resistance) Plasmid จะมียีนที่ sensitised แล้วเรียกว่า transposon และ gene นี้สามารถถ่ายทอดจาก plasmid ของ donor ไปสู่ recipient ได้ (jumping gene) นอกจากนั้น transposon สามารถถ่ายทอดจาก plasmid ไปยัง โครโมโซมได้ด้วย⁽¹⁰⁾

สำหรับประเทศไทยนั้น ยังไม่มีผู้ใดศึกษาอย่างลึกซึ้งถึงแอนแอโรบัสที่ขับเอ็นไซม์เบต้า แล็กตาเมส ตลอดจนความสำคัญของเอ็นไซม์นี้ทางแพทย์ ด้วยเหตุนี้ หน่วยแอนแอโรบัสภาควิชาจุลชีววิทยา** จึงได้ศึกษาถึงบทบาทของเอ็นไซม์ เบต้า แล็กตาเมส ของ แอนแอโรบิก *Bacteroides fragilis* ที่แยกจากผู้ป่วยโรคติดเชื้อทางนารีเวชของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตามรูปที่ 4***

Figure 4. Diagram showing the plan of study characteristics of isolated *B. fragilis* β -lactamase from the cervical specimens.



* Chromosomally mediated genetic information.

** คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

*** Project : A study of isolated *B. fragilis* plasmid related β - lactamase from the Infectious Gynecologic Patients. Fwnancial support by Rajda-pisaksompoj Fund 1986.

5. ความสำคัญของ penicillin binding protein (PBI)

ในร่างกายนั้นค่า PBI มีความสำคัญที่สัมพันธ์กับการคือปฏิชีวนะเบต้าแล็คแตม กล่าวคือถ้ามีค่า PBI สูง ย่อมส่งเสริมในจุลินทรีย์คืออย่างยขึ้น เพราะความเข้มข้นของปฏิชีวนะที่ไปสัมผัสจุลินทรีย์มีน้อย ไม่เพียงพอในการทำลายจุลินทรีย์ดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มแกรมลบบาซิลไลด์ ปฏิชีวนะ β -lactams จะต้องผ่านรูเล็ก ๆ (porin channel) ซึ่งโมเลกุลของปฏิชีวนะดังกล่าวผ่านได้ยากอยู่แล้ว ยิ่งมาโดนจับ (binding) ด้วยโปรตีนอีก ทำให้ปฏิชีวนะดังกล่าว loss potency ได้โดยง่าย ปัญหาข้อนี้ควรนึกถึงไว้ด้วย

วิจารณ์

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 ปฏิชีวนะเซฟฟาโลสปอรินส์ จะรักษาโรคติดเชื้อรุนแรงได้เป็นเลิศ⁽²⁾ อย่างไรก็ดีทางด้านจุลชีพนี้ราคาแพง และเป็นปัญหาสำหรับผู้ป่วยที่มีรายได้น้อย (low socio - economic people) ปัญหาที่สำคัญก็คือปาโรเจนส์มีกลวิธานคือยานี้เร็วมาก โดยสามารถขับ degradative enzyme ที่ชื่อว่า cephalosporinase ที่มีความจำเพาะต่อเซฟฟาโลสปอรินส์ ฉะนั้นยานี้แม้จะมีประสิทธิภาพเลิศต่อปาโรเจนส์หลายชนิด แต่ก็ชั่วเวลาอันสั้น การค้นหาเซฟฟา-

โลสปอรินส์ตัวใหม่ ๆ ก็ต้องใช้ปัจจัยมากและไม่ถูกต้องนัก (controversial)⁽¹¹⁾ ตรงกันข้ามกับเพ็นนิซิลลิน ซึ่งนอกจากราคาถูกแล้วยังมีประสิทธิภาพดีต่อปาโรเจนส์หลายชนิดอย่างน่าอัศจรรย์ (dramatic) เป็นต้นว่าสามารถทำให้โรค disseminated gonococcal arthritis มีไข้ลดลงได้ภายใน 24 ชั่วโมง ยิ่งไปกว่านั้น เพ็นนิซิลลินยังไม่ถูกต้านทำลาย (antagonized) โดยเนื้อเยื่อของร่างกายมนุษย์ แม้ว่าใช้ขนาดสูงก็ไม่มี toxicity ต่อเนื้อเยื่อของร่างกาย (ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยแพ้เพ็นนิซิลลิน) ด้วยเหตุนี้ เพ็นนิซิลลินจึงดีกว่าปฏิชีวนะอื่น ๆ เช่น macrolites หรือปฏิชีวนะครอบจักรวาลอื่น ๆ ⁽¹²⁾ สำหรับประเทศไทยนั้น ประชากรใช้ปฏิชีวนะเบต้า แล็คแตมกันมาก เพราะสามารถหาซื้อได้จากร้านขายยาทั่วไป โดยไม่ต้องมีใบสั่งยาจากแพทย์ ฉะนั้น ปาโรเจนส์จะปรับตัวเองให้ต่อเพ็นนิซิลลินอย่างช้า ๆ การต่อเพ็นนิซิลลินนั้น ปาโรเจนส์ใช้ plasmid ซึ่งมี gene ในการควบคุมการผลิตและขับ β -lactamase ทำให้ปาโรเจนส์คือต่อเพ็นนิซิลลิน ปัญหาการคือแบบ plasmid mediated β -lactamase นี้ นับว่าจะมีอัตราสูงขึ้นทุกที ซึ่งจะเห็นได้จากค่า MIC สูงต่อ เบต้า แล็คแตม แอนตี้ไบโอติก (Table 1)^(5,13)

Table 1 The MIC of up date-antibiotics to the isolated *B. fragilis* from the clinical samples 1985

	MIC 50*	MIC 90*
	mcg/ml	mcg/ml
Ampicillin	40	90 and over
Penicillin	15	90 and over
Piperacillin	20	60
Ticarcillin	50*	100
Cefoxitin	6	10
Moxolactam	10	12
Chloramphenicol	10	14
Clindamycin	2	6
Metronidazole	1.2	5

*MIC 50 and MIC 90 are MIC of 50% and 90% of 20 *B. fragilis* strains.

Data from Anaerobe Division of Dept. Med. Microbiology, Chulalongkorn Hosp. Med. School, Bangkok. THAILAND.

ฉะนั้น แทนที่จะมุ่งแต่ค้นหาปฏิชีวนะเซฟฟาโลสปอรินส์ใหม่ ๆ ซึ่งใช้ได้ดีในระยะสั้นเท่านั้น นักวิจัยควรเบนความสนใจมาศึกษาสารเคมีที่มีคุณสมบัติ เป็น anti

bacterial-producing- β -lactamase. ในปัจจุบันจึงมีสารเคมี* ที่มีแนวโน้มว่าจะมีประโยชน์ในทางยับยั้งฤทธิ์ของเอ็นไซม์ β -lactamase สารนั้นคือ clavulanic acid และ

* promising substance

sulbactam^(14,15) สารเหล่านี้มีสมญาว่าเป็น “suicide inactivators” ต่อเอ็นไซม์ β -lactamase ในปัจจุบันมีการนำสารเหล่านี้มารวมกับเพนิซิลลินหรือแอมพิซิลลินที่กำลังจะเป็นปฏิชีวนะ “out date” กลับมีประสิทธิภาพดีขึ้น

อนึ่ง ในแผนการรักษาโรคติดเชื้อที่รุนแรงที่ยังหาปฐมเหตุของโรคไม่พบนั้น* แพทย์ผู้รักษานิยมใช้ปฏิชีวนะเบต้า แล็คตาม และยาต้านจุลชีพ aminoglycosides. การนำต้านจุลชีพทั้ง 2 ชนิดมารวมกันนี้ มีรายงานแสดงให้เห็นว่าปาโรเจนส์ก่อการดื้อเบต้า แล็คตาม ได้เร็ว และการดื้อ นี้จะ “cross-resistance” ต่อต้านจุลชีพ aminoglycosides อีกด้วย ฉะนั้นการบริหารยาต้านจุลชีพโดยใช้ร่วมกันตามที่ได้กล่าวมานี้ แพทย์ควรระวังการก่อ “cross resistance” ด้วย⁽¹⁶⁾

ท่านบรมศาสตราจารย์ Louis Pasteur ได้กล่าวมาราว ๑ ศตวรรษแล้วว่า “Human-life is impossible in the absence of bacteria” ซึ่งคำกล่าวนี้นี้ยังเป็นความจริงอยู่จนทุกวันนี้ กล่าวคือ จุลินทรีย์นั้น โดยทั่วไปย่อมมีประโยชน์ (useful benefit) ต่อมวลมนุษยชาติ แต่จุลินทรีย์เหล่านี้จะแอบแฝง (carrier) และกลายเป็นตัวก่อโรคติดเชื้อ

อ้างอิง

1. Richardson H. β -lactamases and antibiotic resistance. Infect Dis Update 1985; 1(4) : 5
2. Weinstein AJ. The Cephalosporins : activity and clinical use. Med Prog 1980 Dec; 7(12): 71-88
3. Sykes RB. The classification and terminology of enzymes that hydrolyse β -lactam antibiotics. J Infect Dis 1982 May; 145(5) : 762-765
4. Dhamabutr N. Detection of penicillinase from common pathogens. Chula Med J 1972 Jul; 17(3) : 148-156
5. Sri-Payak B, Dhamabutra N, Kamol-Ratanakul P, Pitakdumrongkit B, Alack DJM. Evaluation of β -lactamase-producing anaerobes from healthy and diseased subjects. Chula Med J 1985 Oct; 29(10) : 1105-1114
6. Jack GW, Richmond MH. A comparative study of 8 distinct β -lactamases, synthesized by Gram negative bacteria. J Gen Microbiol 1970 Apr; 61(I) : 43-61
7. Richmond MH, Sykes RB. The β -lactamases of gram negative bacteria and their pos-

ที่รุนแรงปางตาย มนุษย์ชาติก็ดี จุลินทรีย์ที่ก่อโรครกดีต่างฝ่ายต่างต่อสู้กันเพื่อความอยู่รอดในโลกและตราบไคที่มนุษย์ใช้ ยาต้านจุลชีพเป็นอาวุธทำลายจุลชีพ จุลชีพก็จะพลิกแพลงมีกลวิธานดื้อยาต้านจุลชีพนั้น ฉะนั้นยังให้ยาระบาย ยิ่งพบกับอาการท้องผูกฉันใด ยิ่งคิดค้นหาปฏิชีวนะใหม่ ๆ ขึ้น ปาโรเจนส์ยิ่งต้องยามากขึ้นไม่มีวันจบสิ้น

สรุป

เบต้า แล็คตาเมส เป็นเอ็นไซม์ ที่ ปาโรเจนส์ ทั้งแอโรบส์ และแอนแอโรบส์ ขับออกมาเพื่อทำลายยาปฏิชีวนะประเภท เบต้า-แล็คตาม ฉะนั้น ปาโรเจนส์ที่มีเอ็นไซม์นี้ย่อมจะ “ดื้อ” ต่อปฏิชีวนะประเภทเบต้า-แล็คตาม ซึ่งได้แก่ปฏิชีวนะกลุ่มเพนิซิลลินและเซฟฟาโลสปอรินส์ ในบทความนี้ อธิบายถึงกลวิธานการทำลายปฏิชีวนะดังกล่าว การจำแนกชนิดของเอ็นไซม์นี้ ปาโรเจนส์ขับเอ็นไซม์นี้ออกมาจากส่วนใดของตัวจุลินทรีย์ วิจัยข้อดีข้อเสียในการวิจัยสังเคราะห์ปฏิชีวนะกลุ่มนี้ขึ้นมาใช้ใหม่ ๆ เสมอ ตลอดจนอธิบายถึงสารที่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของเอ็นไซม์นี้ด้วย.

- sible physiological role. In : Rose AH, Wilkerson JF eds. Advances in Microbial Physiology. New York : Academic Press, 1973. 31-88
8. Ambler RP. The structure of β -lactamases. Philos Trans R Soc Lond (Biol) 1980 May 16; 289(1036) : 321-331
9. Sutcliffe JG. Nucleotide sequence of the ampicillin resistance gene of Escherichia coli plasmid p BR 322. Proc Natl Acad Sci USA 1978 Aug; 75(8) : 3737-3741
10. Hoffron F, Sublett R, Hedges RW. Origin of TEM β -lactamase gene found in plasmids. J Bacteriol 1975 Apr; 122(1) : 250-256
11. Chumpipat P, Aswapokee N. Bacterial resistance to newer beta -lactam antibiotics. J Infect Dis Antimicrob Agents 1985 Jul - Sep; 2(3): 162-164
12. Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, Wood WB, Jr. Microbiology. 3 ed. New York : Haper and Row, 1980.662
13. Dhamabutr N, Kamol-Ratunakul P. Anaerobic *Bacteroides melanogenicus*. oral sexually

* Sepsis of unknown causative agent.

- urethritis : a case report. J Med Assoc Thai 1984 Jul; 67(7) : 427-431
14. Bush K, Sykes RB. β -lactamase inhibitors in perspective. J Antimicrob Chemother 1983 Feb; 11(2) : 97-107
15. Dhamabutr N, Jongtrakul P. Sulbactam : new hope for treatment of antibiotic resistant bacteria. J Infect Dis Antimicrob Agents 1984 Oct-Dec; 1(4) : 241-245
16. Christine CS, Sanders WE. Microbial resistance to newer generation β -lactam antibiotics : clinical and laboratory implications. J Infect Dis 1985 Mar ; 151 (3) : 399-406