

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วยข้อมูล 2 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 การศึกษากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา

ส่วนที่ 2 การสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

#### ส่วนที่ 1 การศึกษากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา

1. ผลการคัดเลือกเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธี disc diffusion และ ผลค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ (MIC)

จากการคัดเลือกเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ด้วยวิธี disc diffusion จำนวน 4 สายพันธุ์ (IF1526, KP No.1, CRKP Fox, IF873) จากสิ่งส่งตรวจ 3 ชนิด อูจจาระ ปัสสาวะ และ ไม้ป้ายจากทวารหนัก ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่า มีจำนวน 3 สายพันธุ์ (IF1526, KP No.1, CRKP Fox) ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone ต่อยาโทกิซัยคลินมีค่าเท่ากับ 19 มม. และมี 1 สายพันธุ์ (IF873) ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone ต่อยาโทกิซัยคลินมีค่าเท่ากับ 14 มม. จากเกณฑ์ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone ที่มีขนาด  $\geq 19$ , 15-18 และ  $\leq 14$  มม. ให้แปลผลเป็น S (susceptible), I (intermediate) และ R (resistant) สามารถสรุปผลการทดสอบความไวของเชื้อแต่ละสายพันธุ์ต่อยาโทกิซัยคลิน ในตารางที่ 3 พบว่า สายพันธุ์ IF1526, KP No.1, CRKP Fox มีผลทดสอบความไวของเชื้อเป็น S (susceptible) และ สายพันธุ์ IF873 มีผลทดสอบความไวของเชื้อเป็น R (resistant)

ตารางที่ 3 เชื้อแบคทีเรีย สายพันธุ์ ชนิดสิ่งส่งตรวจ และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ inhibition zone

เชื้อแบคทีเรีย	สายพันธุ์	สิ่งส่งตรวจ	ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง inhibition zone (มม.)	ผลการทดสอบความไวของเชื้อ
<i>K. pneumoniae</i> ที่ดื้อยาในกลุ่ม คาร์บาพีเนม	IF1526	อูจจาระ	19	S
	KP No.1	ไม้ป้ายจาก ทวารหนัก	19	S
	CRKP Fox	ไม้ป้ายจาก ทวารหนัก	19	S
	IF873	ปัสสาวะ	14	R



1786632146

เมื่อนำเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม ที่ให้ผลการทำ disc diffusion test ที่มีผลทดสอบความไวต่อยาโทกิซัยคลินเป็น S (susceptible) ซึ่งเข้าเกณฑ์การคัดเลือกเชื้อเข้าสู่ งานวิจัย คือ สายพันธุ์ IF1526, KP No.1, CRKP Fox มาหาค่า MIC ด้วยวิธี two fold serial dilution ควบคู่กับการทดสอบร่วมกับแบคทีเรียสายพันธุ์มาตรฐาน *E. coli* ATCC 25922 ผลการอ่านและแปลผลค่า MIC ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนมต่อยาโทกิซัยคลิน พบว่า เชื้อสายพันธุ์ CRKP Fox และ KP No.1 มีค่า MIC เท่ากับ 0.5 มก./มล. ส่วนเชื้อสายพันธุ์ IF1526 มีค่า MIC เท่ากับ 1 มก./มล. สำหรับเชื้อ *E. coli* สายพันธุ์มาตรฐาน ATCC 25922 มีค่า MIC เท่ากับ 0.06 มก./มล. ซึ่งอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน (0.03-0.25) ดังตารางที่ 4

จากผลการหาค่า MIC ของเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม จำนวน 3 สายพันธุ์ พบว่ามีเชื้อสายพันธุ์ IF1526 มีค่า MIC ต่อยาโทกิซัยคลินสูงสุด คือ 1 มก./มล. (ไม่เกิน 2 มก./มล.) ซึ่งจะถูกนำไปใช้ศึกษาหากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาต่อไป

ตารางที่ 4 เชื้อแบคทีเรีย สายพันธุ์ ชนิดของสิ่งส่งตรวจ และค่า MIC (มก./มล.)

เชื้อแบคทีเรีย	สายพันธุ์	MIC (มก./มล.)
<i>K. pneumoniae</i> ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม	IF1526	1
	KP No.1	0.5
	CRKP Fox	0.5
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	0.06

## 2. กราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา (Time-kill curve)

นำเชื้อ *K. pneumoniae* ที่ดื้อยาในกลุ่มคาร์บาพีเนม (สายพันธุ์ IF1526) ซึ่งมีค่า MIC เท่ากับ 1 มก./มล. มาศึกษาหากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา โดยหาจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) ที่สัมผัสกับ ยาโทกิซัยคลิน ณ ความเข้มข้นต่าง ๆ เป็นเวลานาน 48 ชั่วโมง โดยใช้ความเข้มข้นของยาโทกิซัยคลิน 0.25-64 เท่าของค่า MIC ดังนั้นความเข้มข้นของยาโทกิซัยคลินที่ใช้ศึกษาหากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา จึงมีค่าเท่ากับ 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 และ 64 มก./มล.

ผลการศึกษา ข้อมูลจำนวนเชื้อแบคทีเรียในชั่วโมงที่ 48 ในตารางที่ 5-7 ของชุดควบคุม (control) และ ยาโทกิซัยคลิน พบว่า ไม่สามารถนำมาใช้วิเคราะห์หากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลาได้ เนื่องจากจำนวนเชื้อแบคทีเรียของชุดควบคุมในชั่วโมงที่ 48 ลดลงน้อยกว่าในชั่วโมงที่ 24 ซึ่งให้เห็นว่า มีการตายของเชื้อเกิดขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากอาหารเลี้ยงไม่เพียงพอสำหรับการเจริญเติบโตของเชื้อ ดังนั้น การหากราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา ของชุดควบคุม และ ยาโทกิซัยคลิน จึงใช้ข้อมูลจำนวนเชื้อแบคทีเรีย ตั้งแต่ 0-24 ชั่วโมง



ผลของการเพาะเลี้ยงเชื้อที่มีปริมาณเชื้อตั้งต้นเท่ากับ  $5 \times 10^5$  CFU/mL นาน 2 ชั่วโมง เพื่อให้เชื้อแบคทีเรียเข้าสู่ระยะปรับตัว (log-growth phase) ก่อนเติมสารละลายยาไทกิซัยคลิน ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ พบว่า จำนวนเชื้อแบคทีเรีย ที่เวลา 0 ชั่วโมง มีค่าใกล้เคียงกับจำนวนเชื้อของชุดควบคุม ดังแสดง ในภาพที่ 9-11

ผลกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา เมื่อใช้ความเข้มข้นของสารละลายยาไทกิซัยคลินให้มีฤทธิ์ครอบคลุมการยับยั้งเชื้อต่ำสุด ได้แก่ 0.25MIC 0.5MIC และ 1MIC (ความเข้มข้นของสารละลายไทกิซัยคลิน 0.25 0.5 และ 1 มก./มล. ตามลำดับ) พบว่า ข้อมูลจำนวนเชื้อแบคทีเรีย และกราฟการฆ่าเชื้อแสดงดังตารางที่ 5 และภาพที่ 9 ตามลำดับ จากกราฟการฆ่าเชื้อ แสดงให้เห็นว่า ยาไทกิซัยคลินสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อต่ำสุดได้ในความเข้มข้น เท่ากับ 1 มก./มล. (1MIC) และพบการ regrowth ของเชื้อในชั่วโมงที่ 8

ผลกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา เมื่อใช้ความเข้มข้นของสารละลายยาไทกิซัยคลินให้มีฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพต่อการฆ่าเชื้อ ได้แก่ 2MIC และ 4MIC (ความเข้มข้นของสารละลายไทกิซัยคลิน 2 และ 4 มก./มล. ตามลำดับ) พบว่า ข้อมูลจำนวนเชื้อแบคทีเรียและกราฟการฆ่าเชื้อแสดงดังตารางที่ 6 และภาพที่ 10 ตามลำดับ จากกราฟการฆ่าเชื้อ แสดงให้เห็นว่า ยาไทกิซัยคลินสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic) ได้ทั้ง 2 ความเข้มข้น (2MIC และ 4MIC) และพบการ regrowth ของเชื้อในช่วงชั่วโมงที่ 12-24 ชั่วโมง

ผลกราฟการฆ่าเชื้อกับเวลา เมื่อใช้ความเข้มข้นของสารละลายยาไทกิซัยคลินให้มีฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุด ได้แก่ 8MIC, 16MIC, 32MIC และ 64MIC (ความเข้มข้นของสารละลายไทกิซัยคลิน 8, 16, 32 และ 64 มก./มล. ตามลำดับ) พบว่า ข้อมูลจำนวนเชื้อแบคทีเรีย และกราฟการฆ่าเชื้อแสดงดังตารางที่ 7 และภาพที่ 11 ตามลำดับ จากกราฟการฆ่าเชื้อ พบว่า ยาไทกิซัยคลินสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic) ได้ในความเข้มข้น 8MIC, 16MIC, 32MIC และ ไม่พบการ regrowth ของเชื้อ นอกจากนี้ยังพบว่า ยาไทกิซัยคลินแสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal) ที่ความเข้มข้นเท่ากับ 64MIC

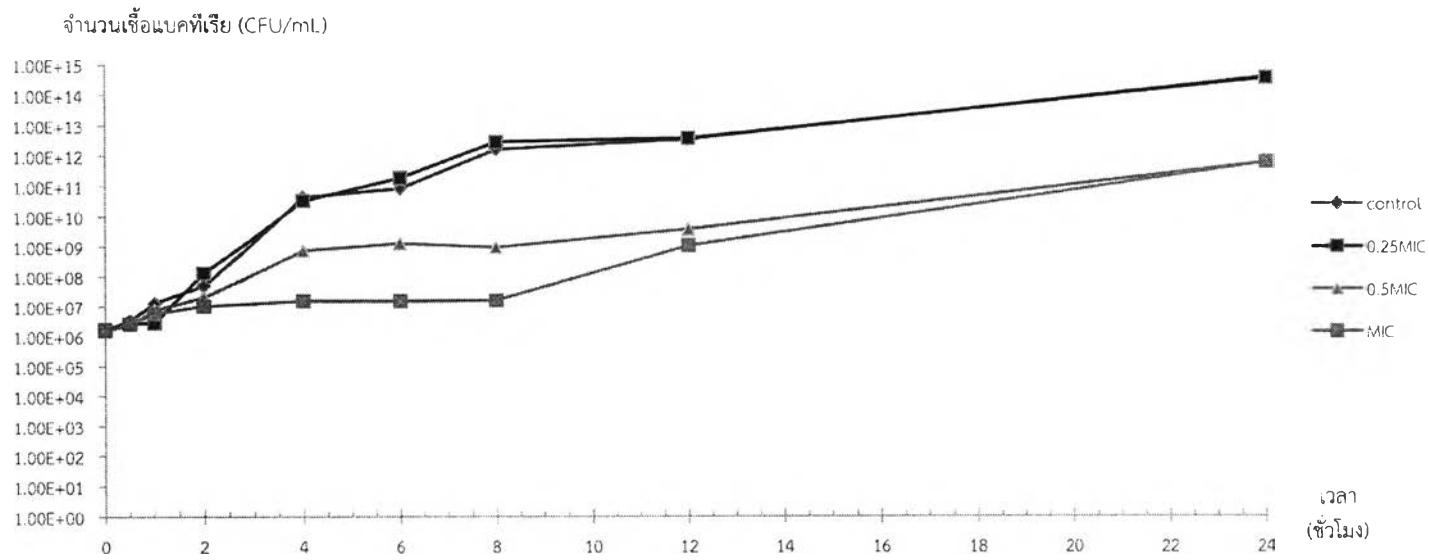




ตารางที่ 5 จำนวนเชื้อแบคทีเรีย ( $10^6$  CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ของชุดควบคุม (control) ความเข้มข้นของสารละลายไทกิซัยคลิน 0.25, 0.5 และ 1 มก./มล. (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

เวลา (ชั่วโมง)	ชุดควบคุม n=3	0.25 มก./มล. (0.25MIC) n=3	0.5 มก./มล. (0.5MIC) n=3	1 มก./มล. (1MIC) n=3
0	1.63±0.05	1.74±0.03	1.54±0.27	1.62±0.12
05	3.31±0.39	2.64±0.16	2.47±0.35	2.64±.56
1	13.27±3.70	2.90±0.20	7.50±.92	5.83±1.71
2	50.53±22.05	134.27±172.11	20.90±1.31	10.63±1.60
4	44900.00±3983.72	34066.67±2730.08	756.67±292.63	15.77±1.21
6	86000.00±80540.36	189033.33±267584.20	1313.33±112.40	15.37±1.96
8	1636333.33±1322709.47	2920000.00±2182865.09	960.00±110.00	16.30±2.50
12	3576666.67±2032272.95	3826666.67±1059827.03	3800.00±3377.51	1090.00±70.0
24	400666666.67±172627730.49	357333333.33±27006172.13	600000.00±0.00	600000.00±.00
48	8466.67±4387.86	0.00±0.00	3600.00±1300.00	14.00±1.06

ภาพที่ 9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ความเข้มข้นของสารละลายไทกิซัยคลิน 0.25, 0.5 และ 1 มคก./มล.

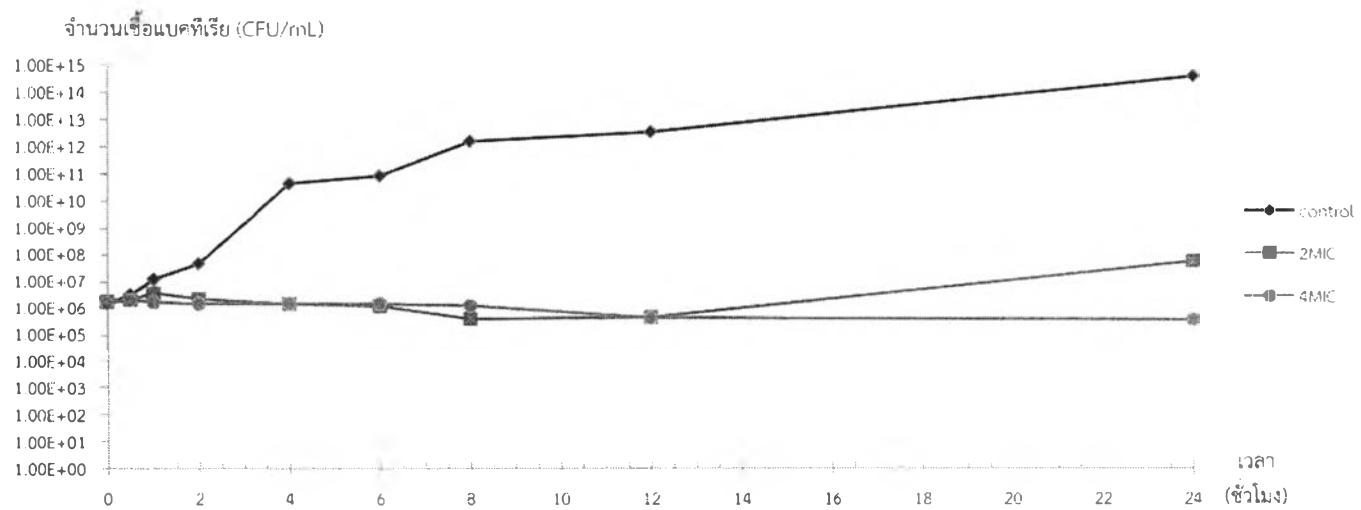




ตารางที่ 6 จำนวนเชื้อแบคทีเรีย(CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาโทกิซัยคลิน 2 และ 4 มก./มล.  
(ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

เวลา (ชั่วโมง)	2 มก./มล. (2MIC) n=3	4 มก./มล. (4MIC) n=3
0	1.82±0.19	1.68±0.12
0.5	2.25±0.26	2.19±0.43
1	3.97±0.76	1.79±0.21
2	2.41±0.72	1.59±0.13
4	1.55±0.17	1.58±0.13
6	1.27±0.24	1.55±0.15
8	0.42±0.01	1.33±0.08
12	0.49±0.06	0.46±0.05
24	60.00±0.00	0.39±0.02
48	533.33±60.28	8566700.00±0.02

ภาพที่ 10 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ความเข้มข้นของสารละลายโทกิซัยคลิน 2 และ 4 มก./มล.





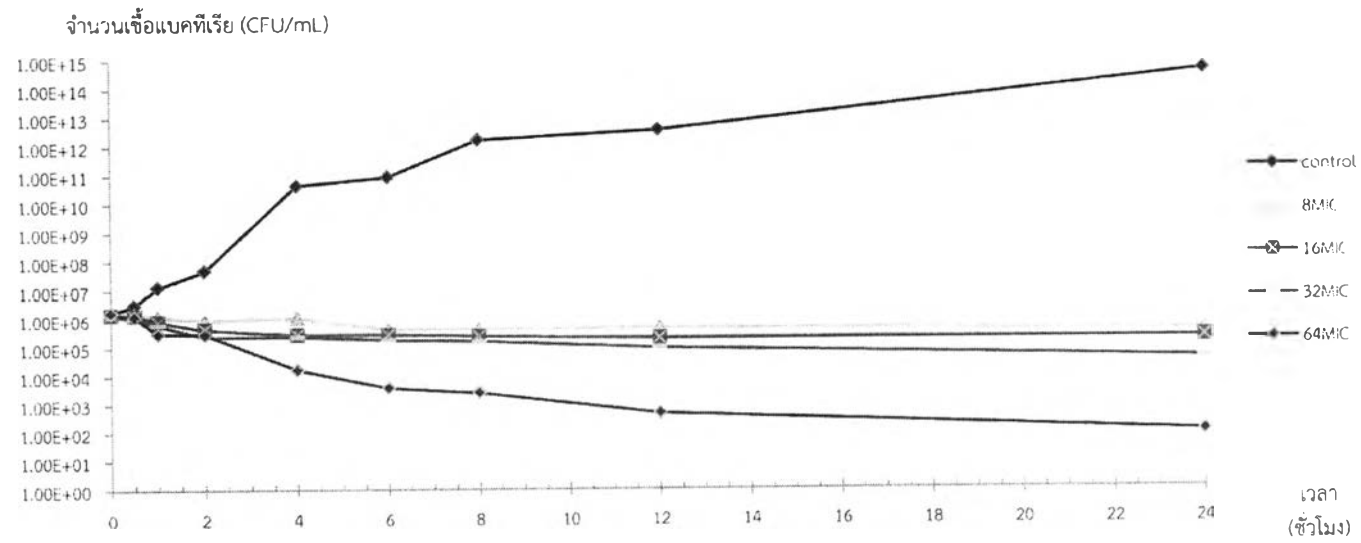
ตารางที่ 7 จำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาโทกิซัยคลิน 8, 16, 32 และ 64 มคก./มล.  
(ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

เวลา (ชั่วโมง)	8 มคก./มล. (8MIC) n=3	16 มคก./มล. (16MIC) n=3	32 มคก./มล. (32MIC) n=3	64 มคก./มล. (64MIC) n=3
0	1.56±0.14	1.53±0.23	1.48±0.39	1.77±0.33
0.5	1.64±0.24	1.43±0.08	1.12±0.07	1.27±0.42
1	1.30±0.27	0.86±0.10	0.64±0.09	0.32±0.04
2	0.94±0.27	0.45±0.07	0.25±0.04	0.31±0.02
4	1.15±0.21	0.29±0.02	0.25±0.03	0.02±0.00
6	0.43±0.02	0.29±0.03	0.18±0.02	0.00380±0.000625
8	0.43±0.01	0.25±0.02	0.16±0.02	0.00250±0.000625
12	0.48±0.07	0.21±0.01	0.09±0.01	0.00047±0.00006
24	0.36±0.04	0.20±0.03	0.04	0.00010
48	0.30±0.03	0.13±0.03	0.02	0.00



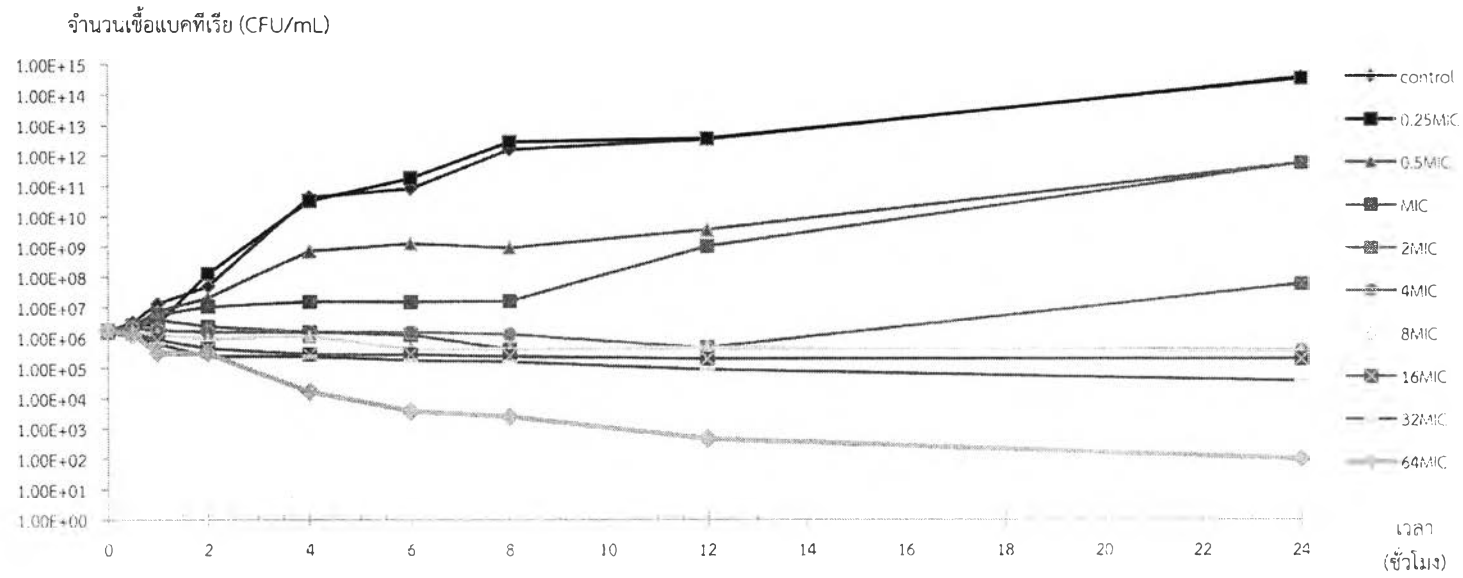


ภาพที่ 11 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ความเข้มข้นของสารละลายโทกิซัยคลิน 8, 16, 32 และ 64 มคก./มล.





ภาพที่ 12 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเชื้อแบคทีเรีย (CFU/mL) กับเวลา (ชั่วโมง) ที่ความเข้มข้นของสารละลายไทกิซัยคลิน 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 และ 64 มก./มล.



## ส่วนที่ 2 การสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

ข้อมูลของกราฟการฆ่าเชื้อซึ่งประกอบด้วย จำนวนเชื้อแบคทีเรีย เวลา และความเข้มข้นของยาโทกิซัยคลิน ที่ได้จากการทดลองจะถูกนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกับสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ โดยใช้โปรแกรม Scientist<sup>®</sup> ดังนี้

1) ผลการวิเคราะห์หาอัตราคงที่ของการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียา ( $k_0$ )

การวิเคราะห์หาค่า  $k_0$  ใช้ข้อมูลเชื้อจากชุดควบคุม เมื่อไม่เติมสารละลายยาโทกิซัยคลิน เชื้อ *K. pneumoniae* สามารถเจริญได้อย่างอิสระ ดังนั้น เมื่อนำรูปแบบของสมการที่ 1-16 มาวิเคราะห์ พบว่า สมการที่ใช้หาค่า  $k_0$  จะถูกเปลี่ยนเป็นสมการที่ 17-32 ตามลำดับดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 รูปแบบของสมการที่ใช้หาค่า  $k_0$

สมการที่	รูปแบบสมการ	สมการที่	รูปแบบสมการที่ใช้หาค่า $k_0$
1	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$	17	$\frac{dN}{dt} = [k_0] \cdot N$
2	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	18	$\frac{dN}{dt} = [k_0] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
3	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \cdot (1 - e^{-zt}) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$	19	$\frac{dN}{dt} = [k_0 \cdot (1 - e^{-zt})] \cdot N$
4	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	20	$\frac{dN}{dt} = [k_0] \cdot N$
5	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$	21	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot N$
6	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	22	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
7	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \cdot (1 - e^{-zt}) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot N$	23	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \cdot (1 - e^{-zt}) \right] \cdot N$
8	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	24	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot N$



1786532146

ตารางที่ 8 (ต่อ) รูปแบบของสมการที่ใช้หาค่า  $k_0$ 

สมการ ที่	รูปแบบสมการ	สมการ ที่	รูปแบบสมการที่ใช้หาค่า $k_0$
9	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$	25	$\frac{dN}{dt} = [k_0] \cdot N$
10	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	26	$\frac{dN}{dt} = [k_0] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
11	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \cdot (1 - e^{-zt}) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$	27	$\frac{dN}{dt} = [k_0 \cdot (1 - e^{-zt})] \cdot N$
12	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	28	$\frac{dN}{dt} = [k_0] \cdot N$
13	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$	29	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot N$
14	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	30	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
15	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \cdot (1 - e^{-zt}) \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot N$	31	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$
16	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) - \left( \frac{k_{\max} \cdot C^h}{EC_{50}^h + C^h} \right) \right] \cdot (1 - e^{-zt}) \cdot N$	32	$\frac{dN}{dt} = \left[ k_0 \left( 1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] \cdot N$

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่  $k_0$ ,  $z$ ,  $N_{\max}$  และค่าสถิติที่ได้  
ในแบบจำลองจากสมการที่ 17-32 แสดงดังตารางที่ 9 และรูปกราฟที่สร้างจากแบบจำลองสมการที่  
17-32 (ภาพที่ 13-28)



1786532146

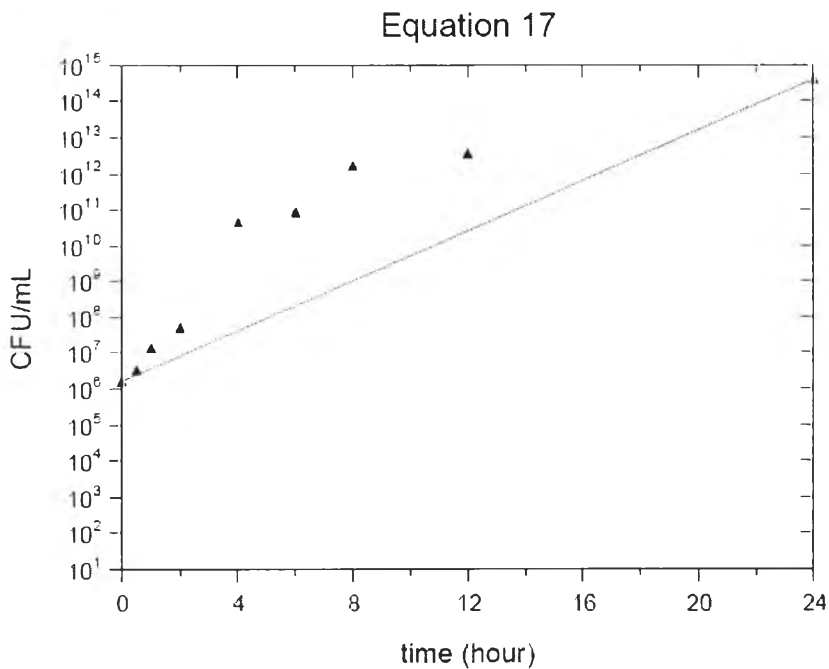
ตารางที่ 9 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ในแบบจำลองจากสมการที่ 17-32

สมการที่	$k_0$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$Z$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$N_{max}$ (10 <sup>13</sup> CFU/mL)	MSC	$r^2$
17	0.80	-	-	8.92	0.99
18	0.85	0.72	-	4.73	0.99
19	0.85	0.72	-	4.73	0.99
20	0.80	-	-	8.91	0.99
21	1.24	-	39.70	8.79	0.99
22	1.09	1.67	40.30	8.41	0.99
23	1.09	1.67	40.30	8.41	0.99
24	1.19	-	40.20	9.87	0.99
25	0.80	-	-	8.91	0.99
26	0.85	0.72	-	4.73	0.99
27	0.85	0.72	-	4.73	0.99
28	0.80	-	-	8.92	0.99
29	1.23	-	39.90	9.53	0.99
30	1.26	2.95	40.30	9.28	0.99
31	1.25	2.95	40.30	9.28	0.99
32	1.23	-	39.90	9.53	0.99

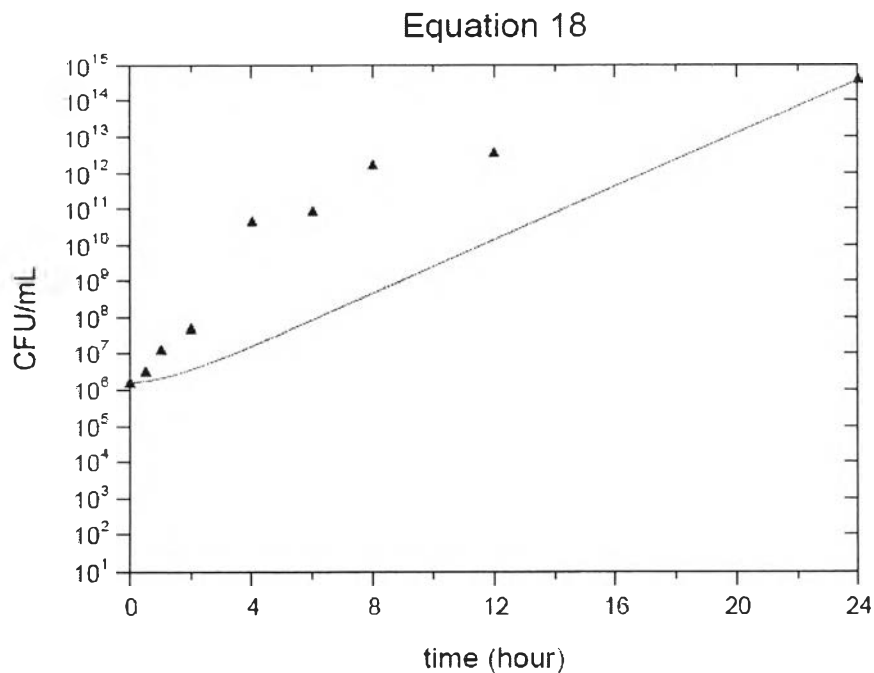


1786632146

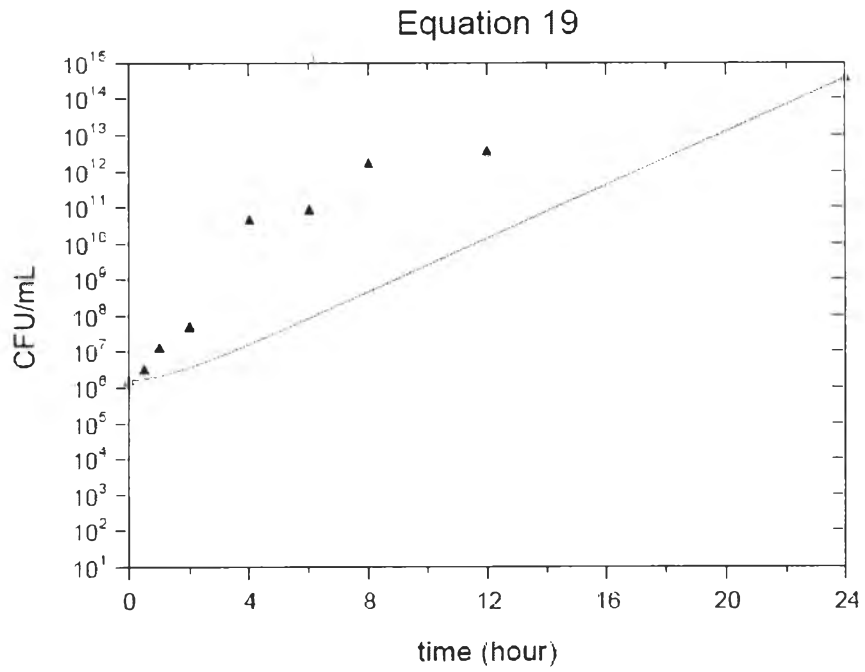
ภาพที่ 13 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 17



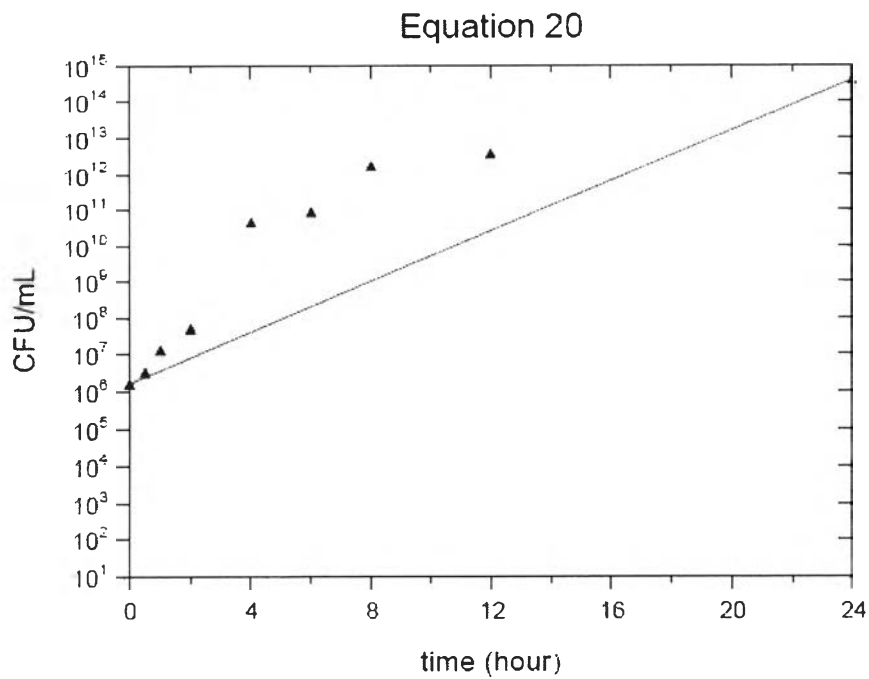
ภาพที่ 14 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 18



ภาพที่ 15 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 19

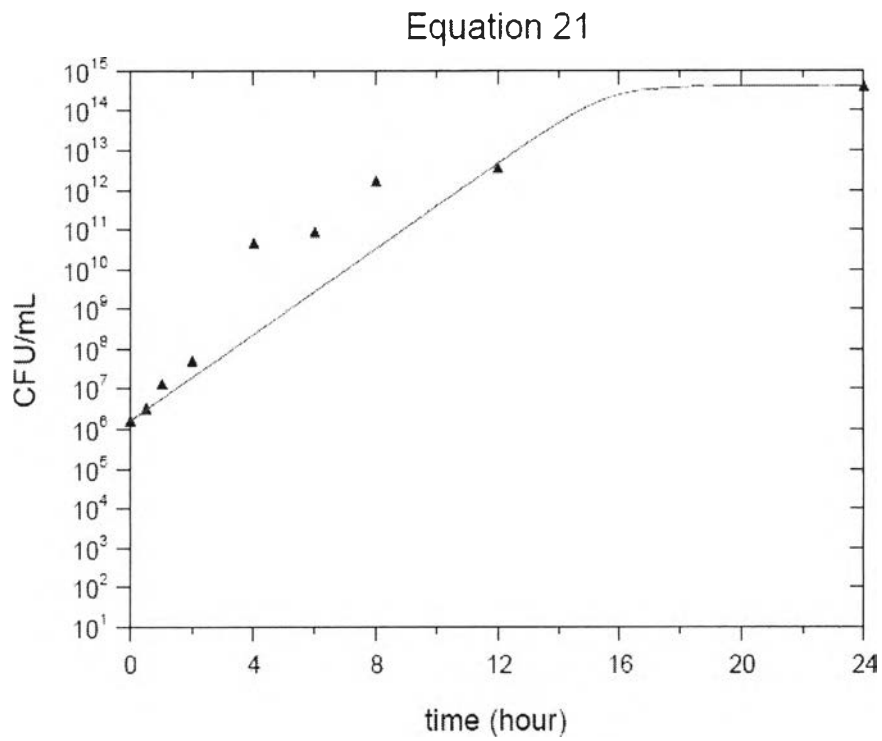


ภาพที่ 16 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 20

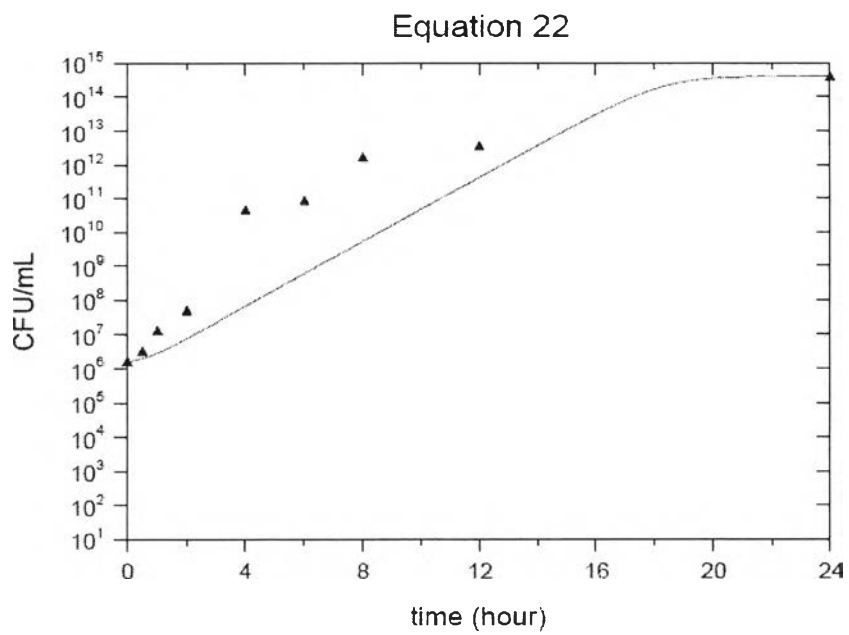


1786632146

ภาพที่ 17 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 21



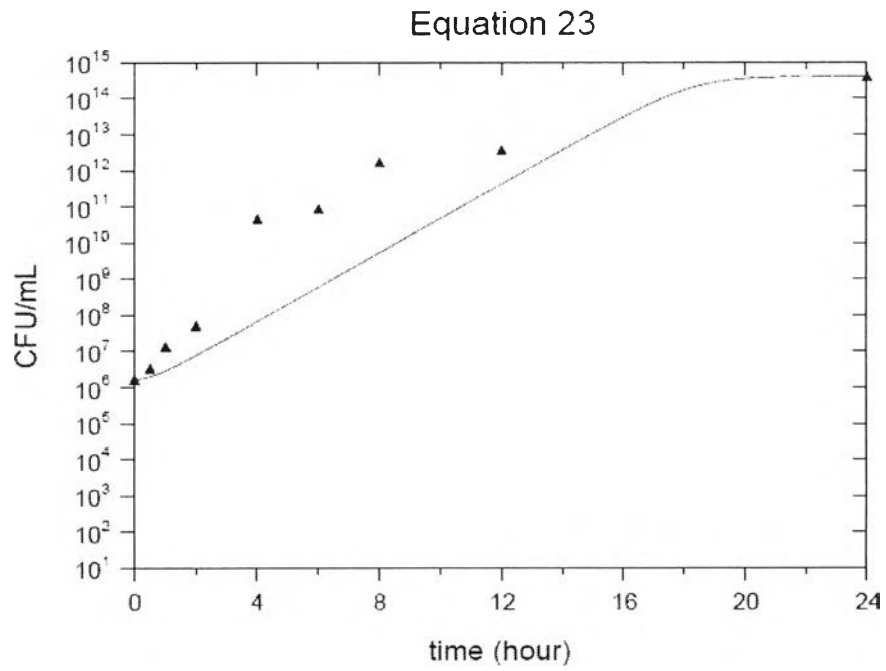
ภาพที่ 18 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 22



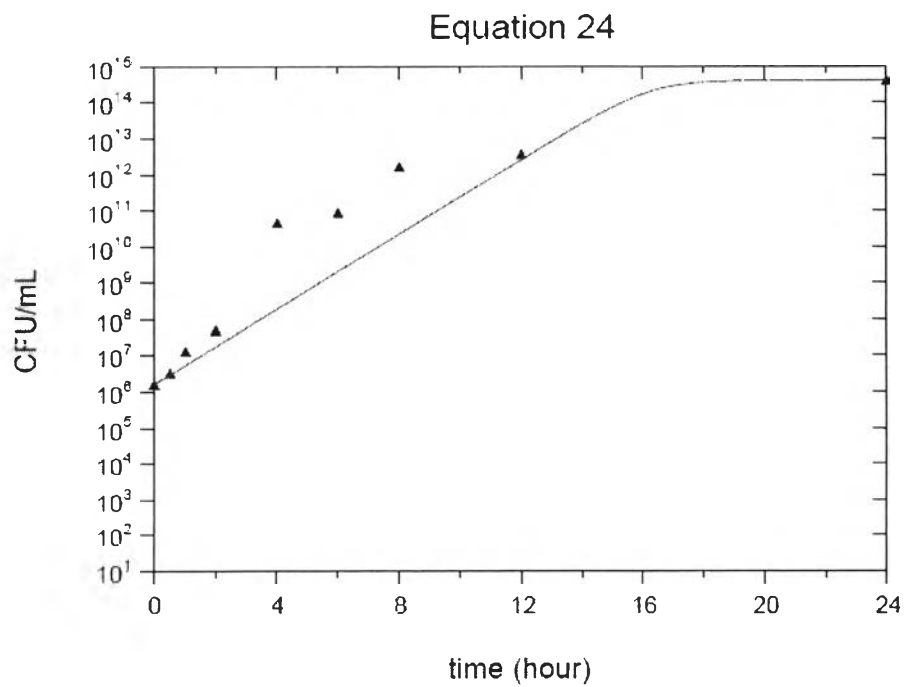
1786632146



ภาพที่ 19 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 23

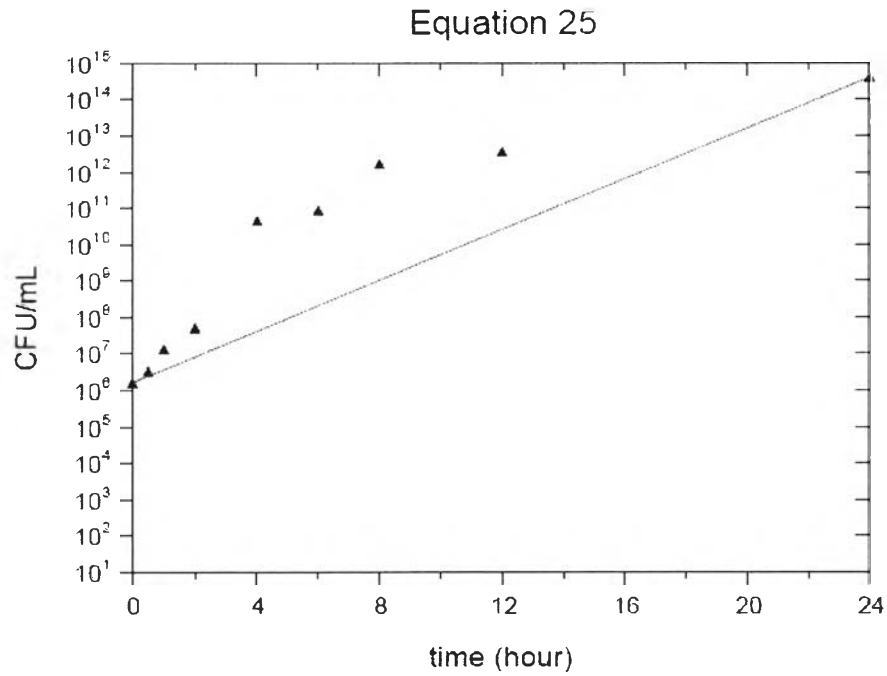


ภาพที่ 20 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 24

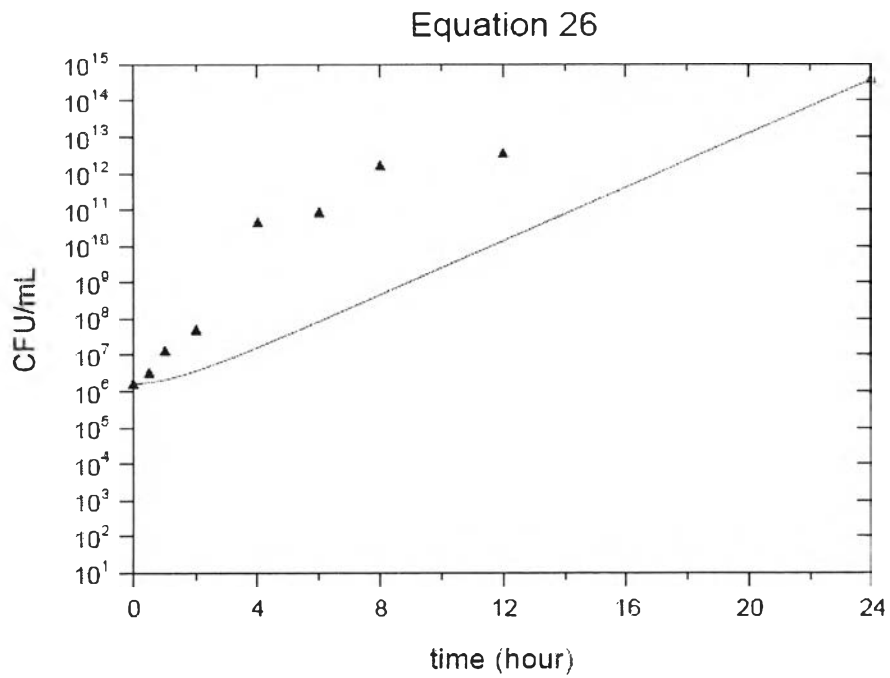


1786632146

ภาพที่ 21 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 25

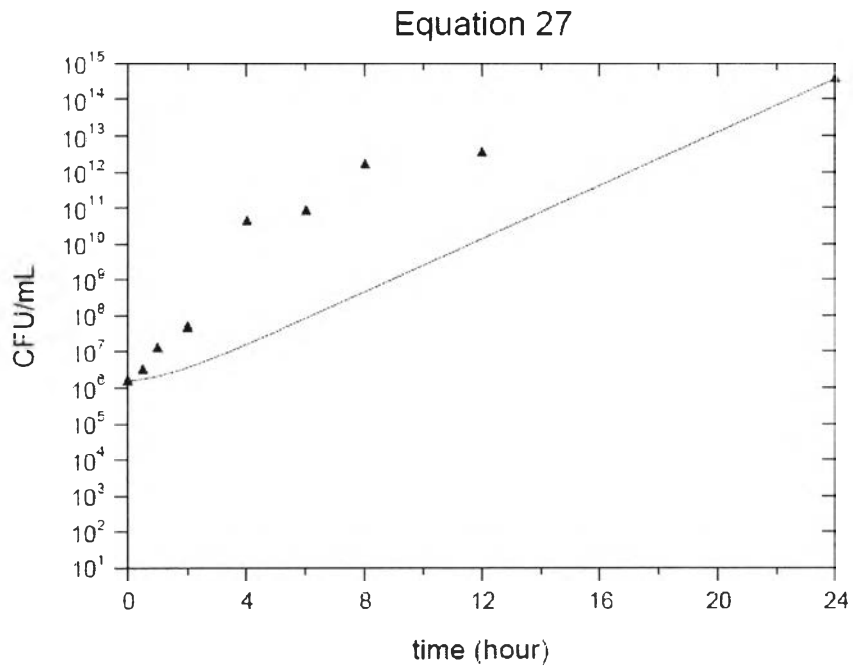


ภาพที่ 22 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 26

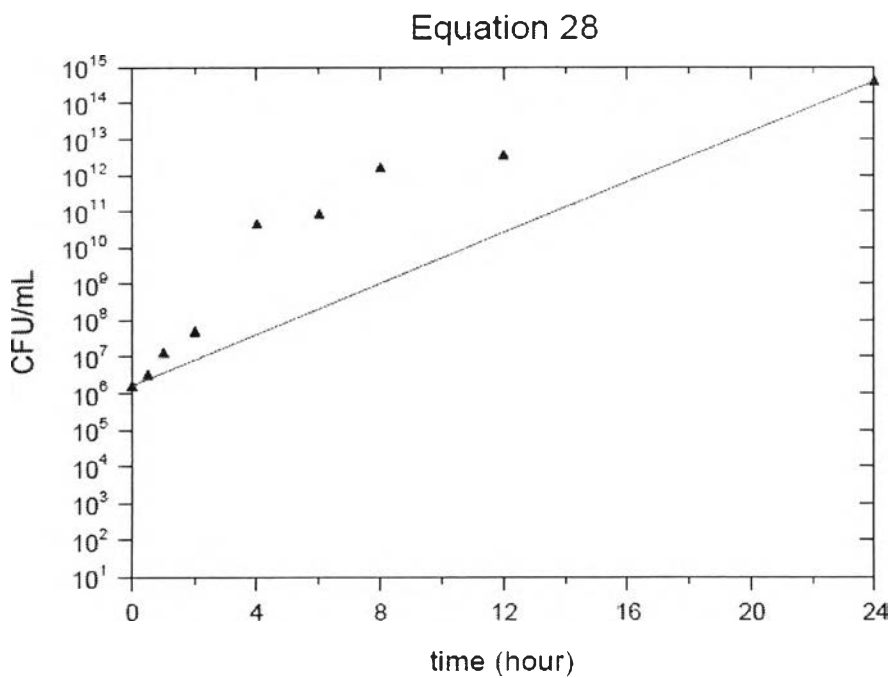


1786632146

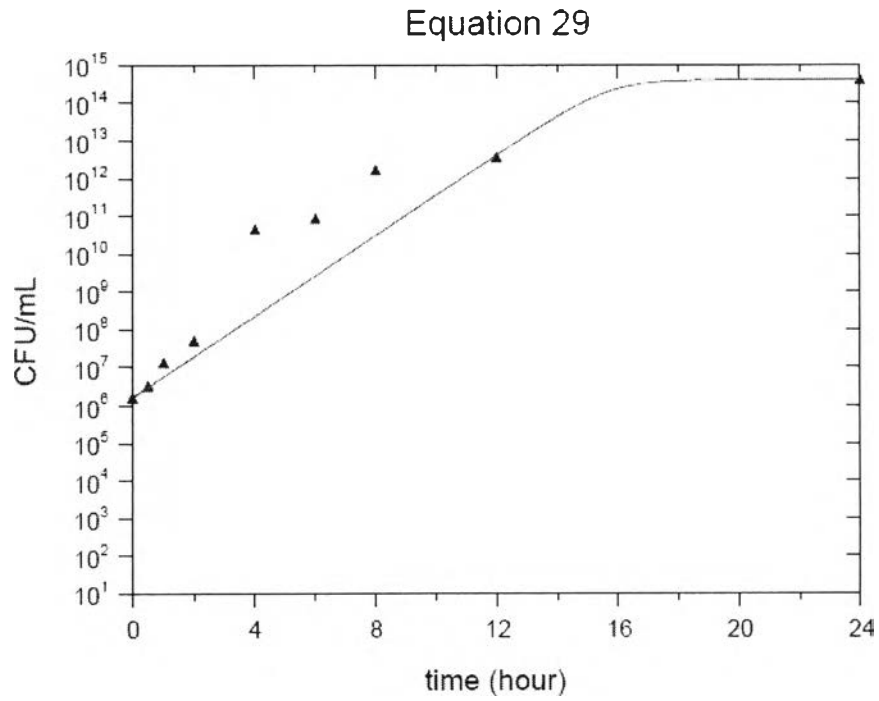
ภาพที่ 23 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 27



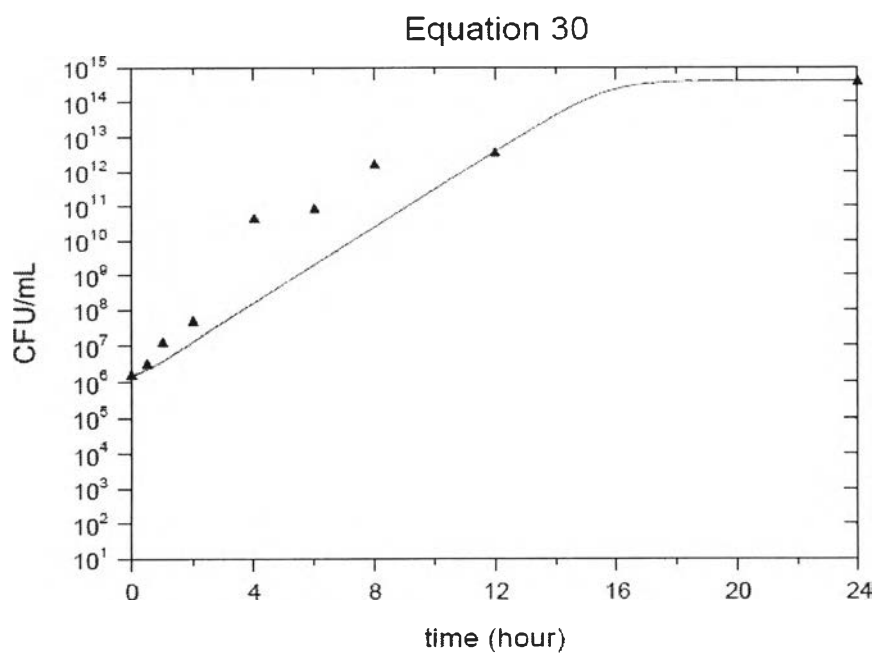
ภาพที่ 24 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 28



ภาพที่ 25 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 29

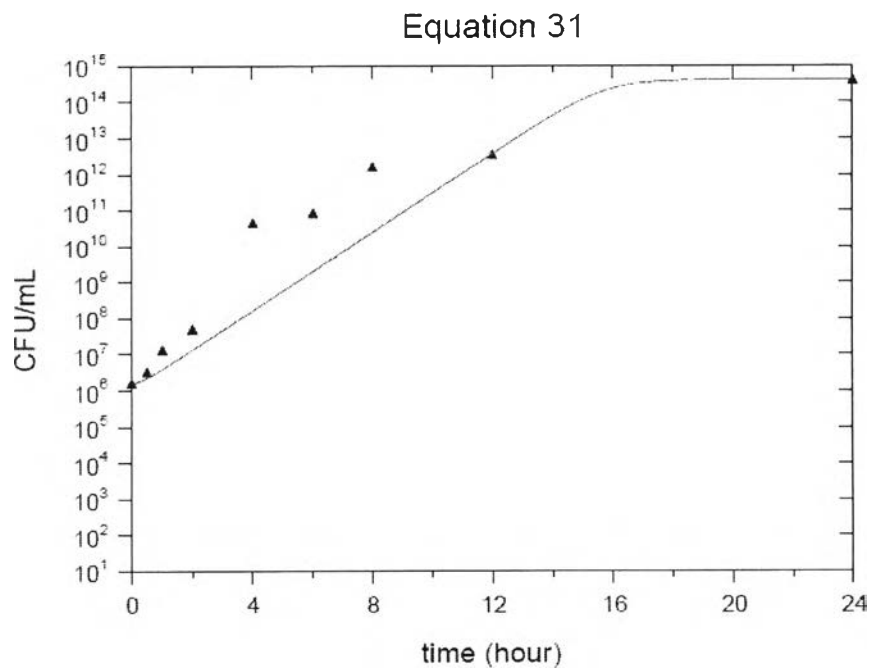


ภาพที่ 26 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 30

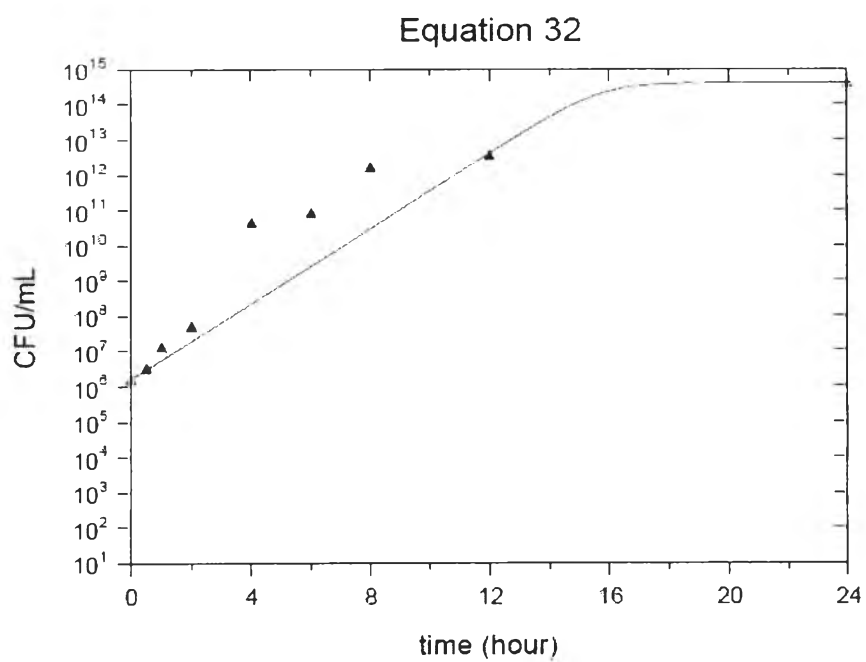


1786632146

ภาพที่ 27 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 31



ภาพที่ 28 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 32



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณากราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองซึ่งสอดคล้อง (fit) กับข้อมูลจากภาพที่ 13-28 และค่าสถิติที่ได้จากแบบจำลองในตารางที่ 9 พบว่า แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 17-20 และ 25-28 ให้รูปภาพที่ไม่สอดคล้องกับข้อมูล ขณะที่แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 21-24 และ 29-32 ให้รูปภาพที่สร้างขึ้นสอดคล้องกับข้อมูลจริงได้ดี โดยสมการที่ 24 จะให้ค่า MSC (9.87) และ ค่า  $r^2$  (0.99) สูงที่สุด แสดงให้เห็นว่า รูปแบบสมการที่ 24 มีความเหมาะสมในการประเมินอัตราการของการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียาได้ และพบว่า สมการดังกล่าวให้ค่า  $k_0$  เท่ากับ 1.19 ชั่วโมง<sup>-1</sup>

## 2) ผลการวิเคราะห์หาอัตราการของการฆ่าเชื้อสูงสุด ( $k_{max}$ )

การหาค่า  $k_{max}$  ใช้ข้อมูลเชื้อจากชุดควบคุม และจากความเข้มข้นของสารละลายยาโทกซัยคลินที่ให้ฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุด (64 มก./มล.) ดังนั้น เมื่อนำรูปแบบของสมการที่ 1-16 มาวิเคราะห์ พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ อัตราการของการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียา ( $k_0$ ) , อัตราการของการฆ่าเชื้อสูงสุด ( $k_{max}$ ), ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด ( $EC_{50}$ ), อัตราการที่ระยะเพิ่มจำนวน ( $z$ ), จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด ( $N_{max}$ ), hill factor ( $h$ ) และค่าสถิติที่ได้ แสดงดังตารางที่ 10 รูปภาพที่สร้างจากแบบจำลองสมการที่ 1-16 ดังภาพที่ 29-44

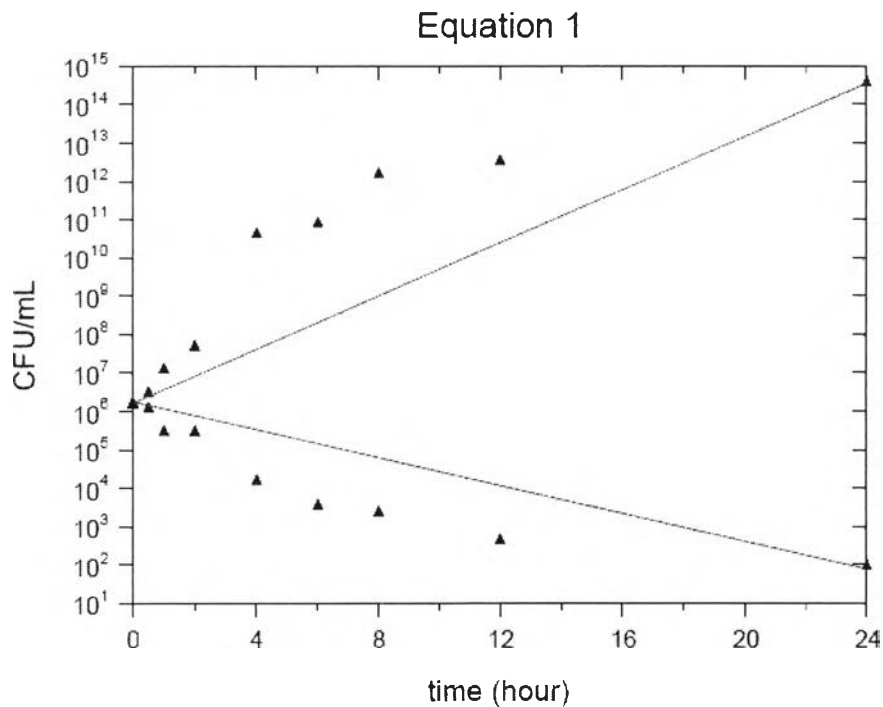
ตารางที่ 10 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ในแบบจำลองจากสมการที่ 1-16

สมการ	$k_0$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$k_{max}$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$EC_{50}$ (มก./มล.)	$Z$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$N_{max}$ ( $10^{13}$ CFU/mL)	$h$	MSC	$r^2$
1	0.80	1.24	1.09	-	-	-	3.99	0.99
2	0.84	1.30	1.00	1.00	-	-	8.70	0.99
3	0.84	1.24	1.00	1.00	-	-	8.70	0.99
4	0.80	1.25	1.20	1.10	-	-	3.35	0.98
5	1.19	1.98	2.00	-	40.20	-	10.17	0.99
6	1.09	1.22	2.00	-	40.03	-	8.04	0.99
7	1.44	1.67	1.40	1.67	40.00	-	5.04	0.99
8	1.20	2.45	2.11	2.23	40.08	-	9.73	0.99
9	0.81	1.25	2.11	-	-	1.0	6.16	0.99
10	0.82	1.51	1.90	1.65	-	1.25	6.16	0.99

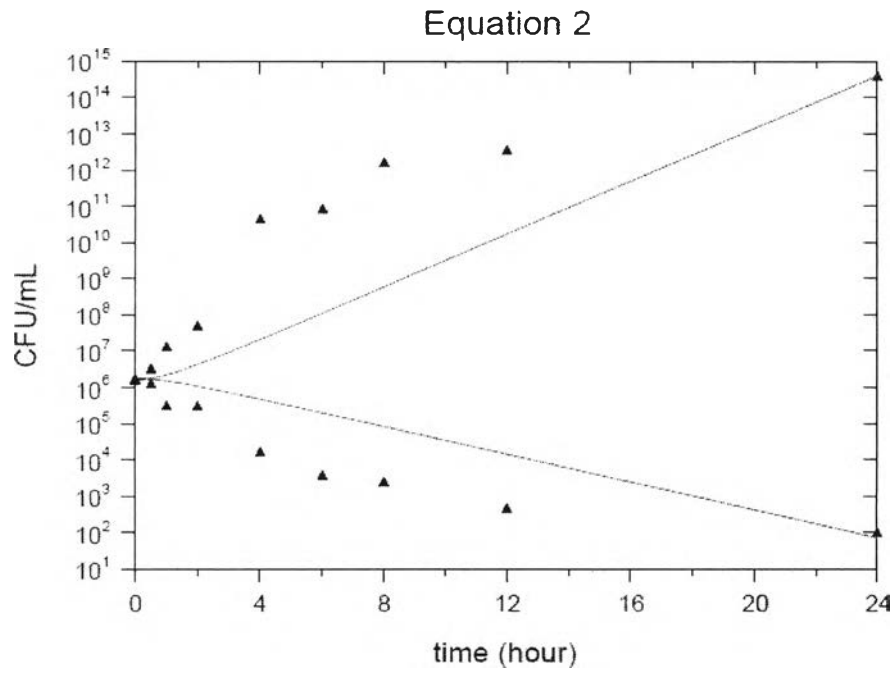
ตารางที่ 10 (ต่อ) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้ในแบบจำลองจากสมการที่ 1-16

สมการ	$k_0$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$k_{max}$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$EC_{50}$ (มคก./มล.)	$Z$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$N_{max}$ (10 <sup>13</sup> CFU/mL)	$h$	MSC	$r^2$
11	0.85	1.23	1.20	1.00	-	2.00	3.55	0.98
12	0.80	1.28	1.57	1.52	-	1.50	5.92	0.99
13	1.18	1.35	1.28	-	39.97	1.45	9.69	0.99
14	1.57	2.95	2.10	0.34	40.00	0.71	9.14	0.99
15	1.25	2.20	3.00	2.95	40.00	0.10	9.40	0.99
16	1.22	2.75	2.00	2.50	39.99	0.10	9.39	0.99

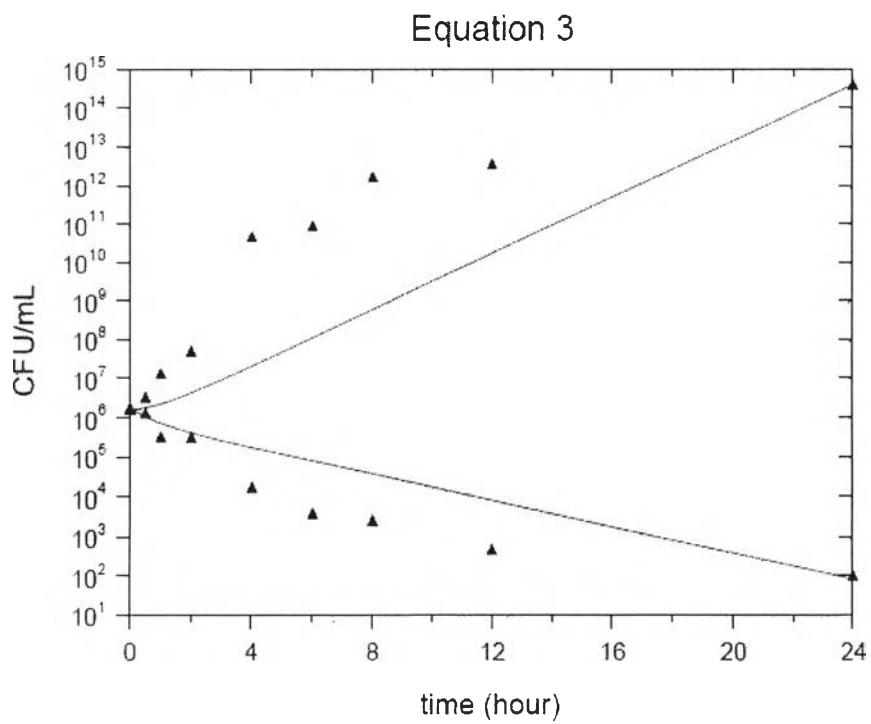
ภาพที่ 29 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 1



ภาพที่ 30 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 2



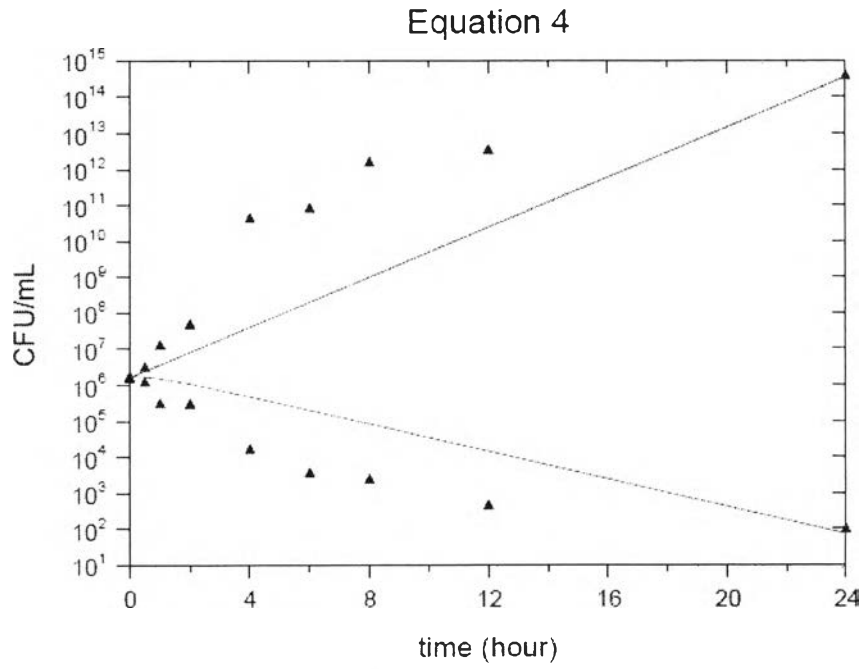
ภาพที่ 31 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 3



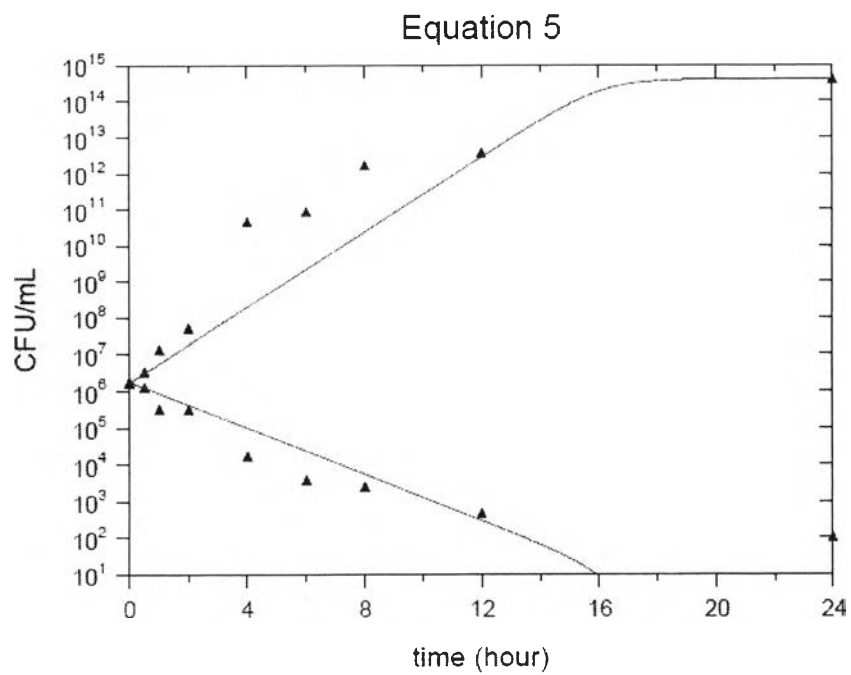
1786321746



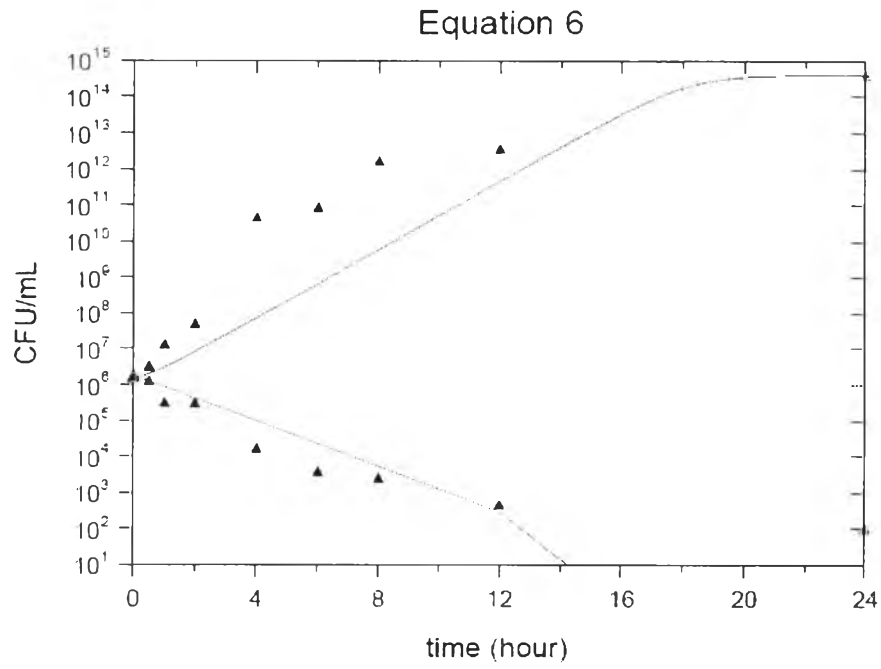
ภาพที่ 32 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 4



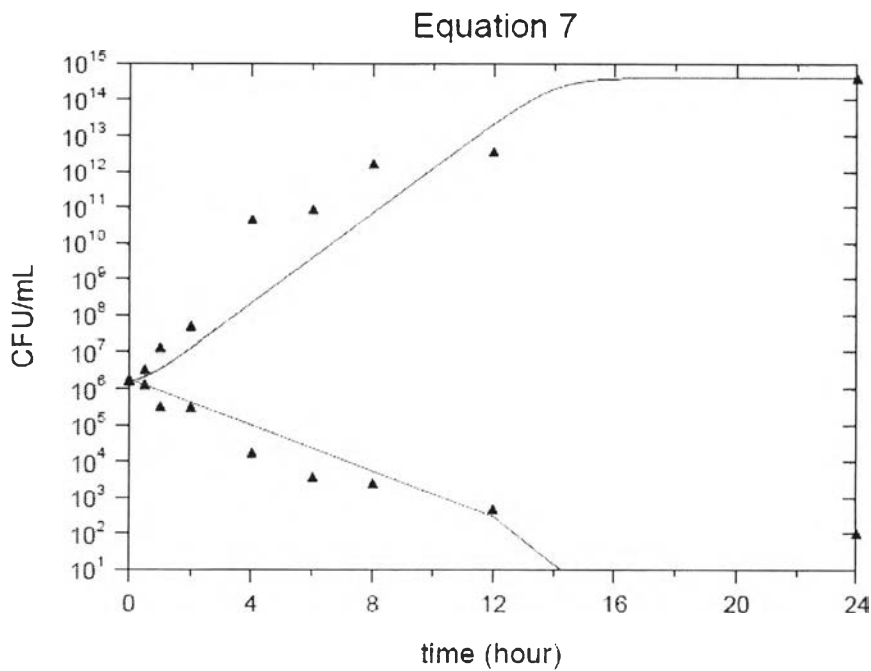
ภาพที่ 33 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 5



ภาพที่ 34 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 6

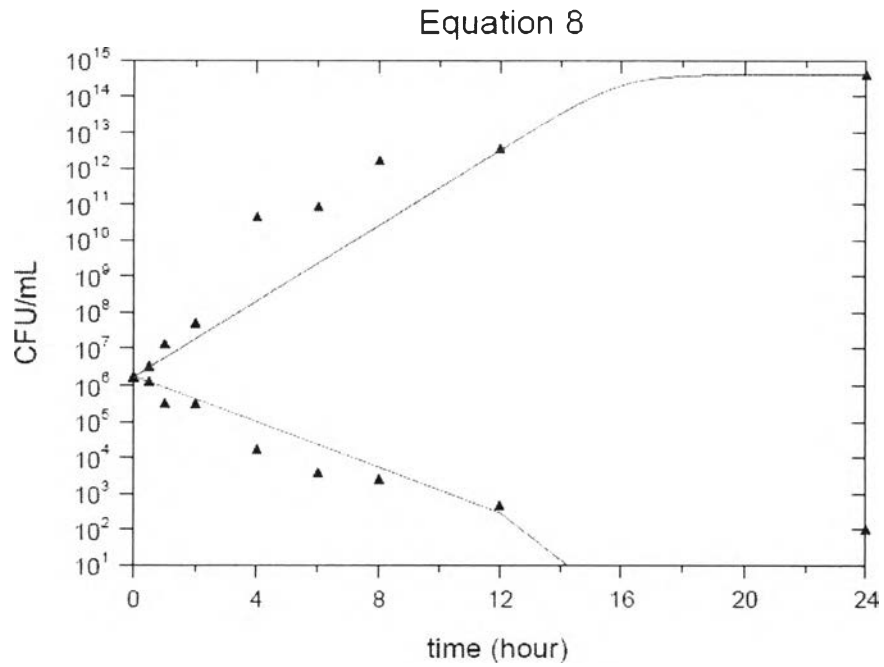


ภาพที่ 35 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 7

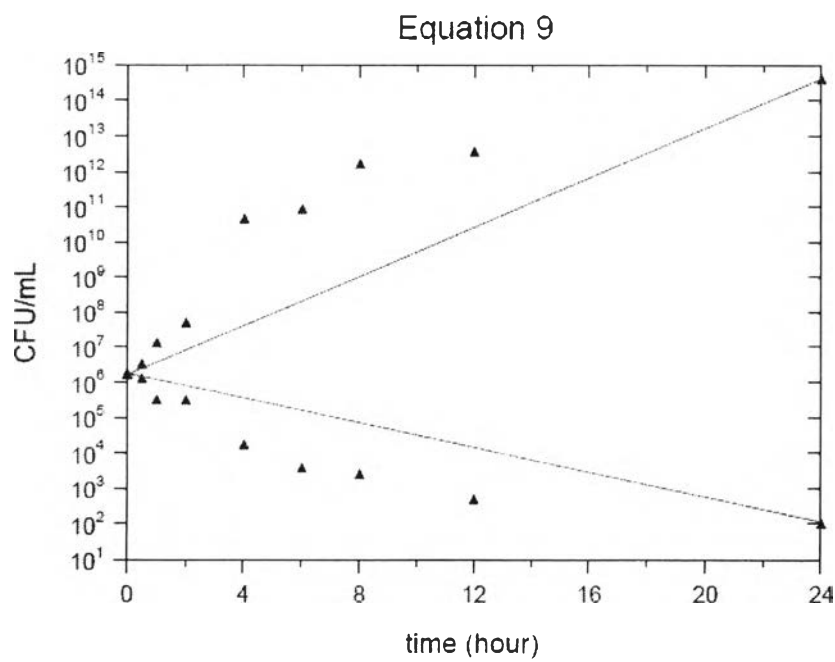


1786932146

ภาพที่ 36 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 8

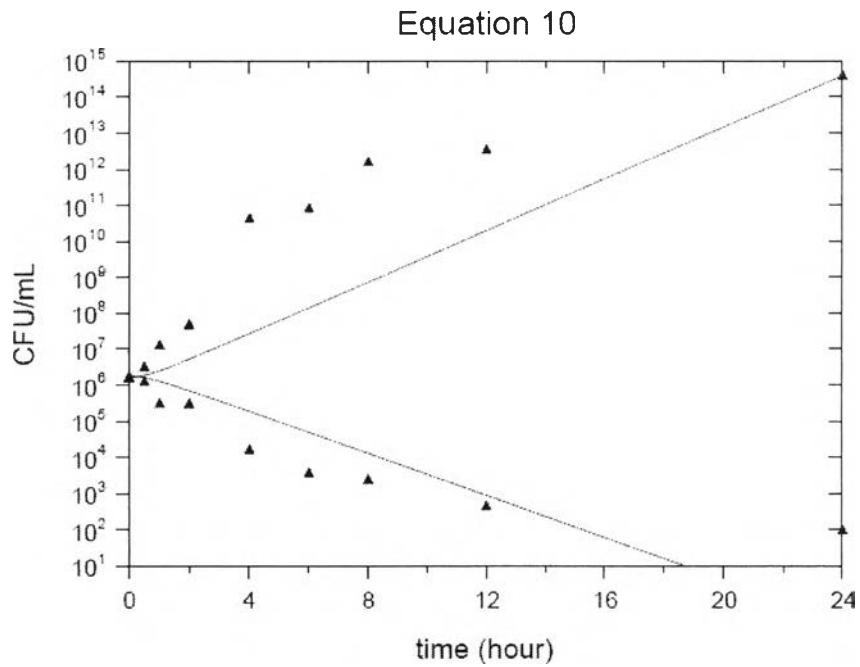


ภาพที่ 37 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 9

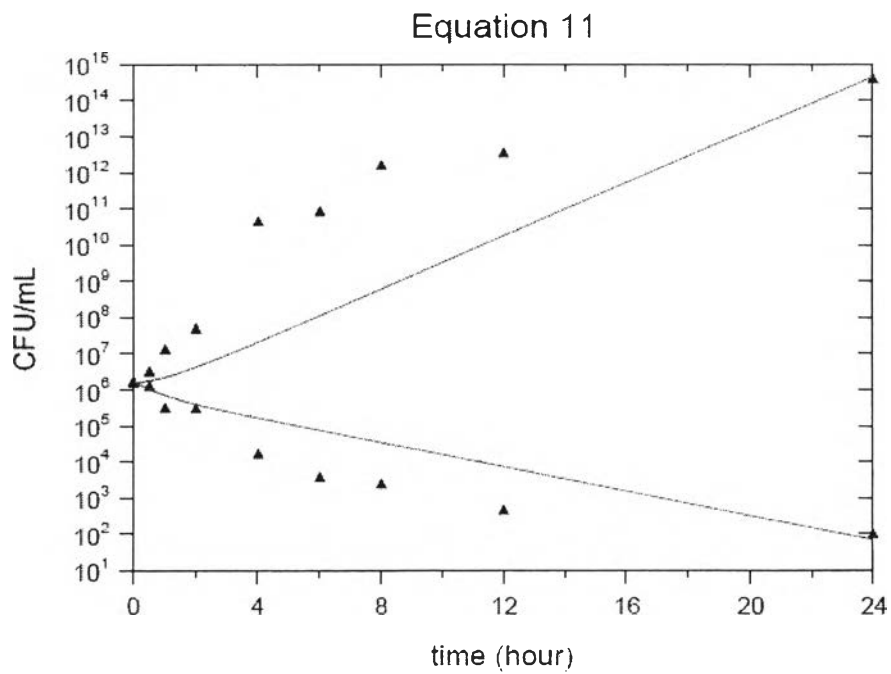


1786632146

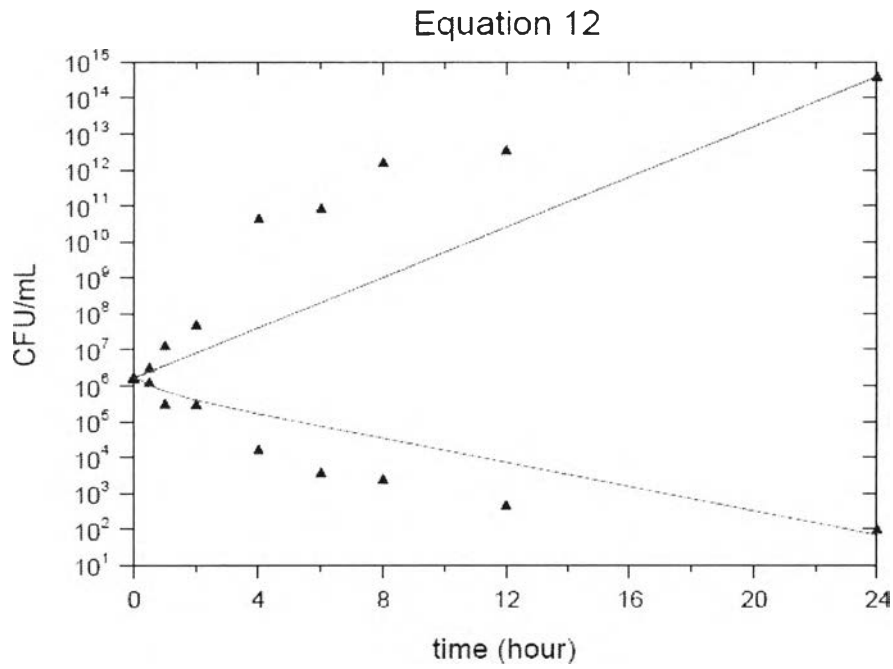
ภาพที่ 38 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 10



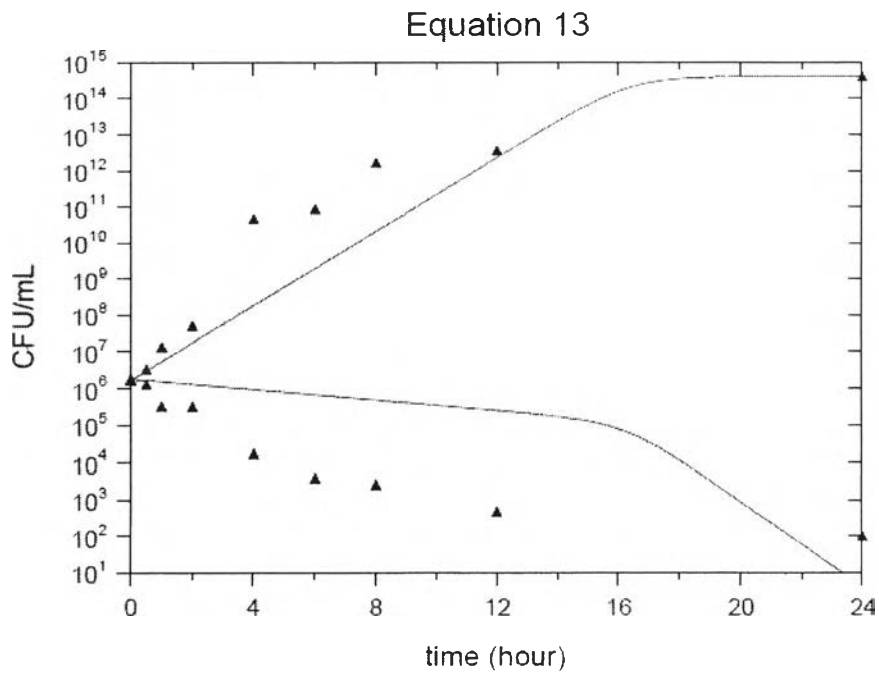
ภาพที่ 39 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 11



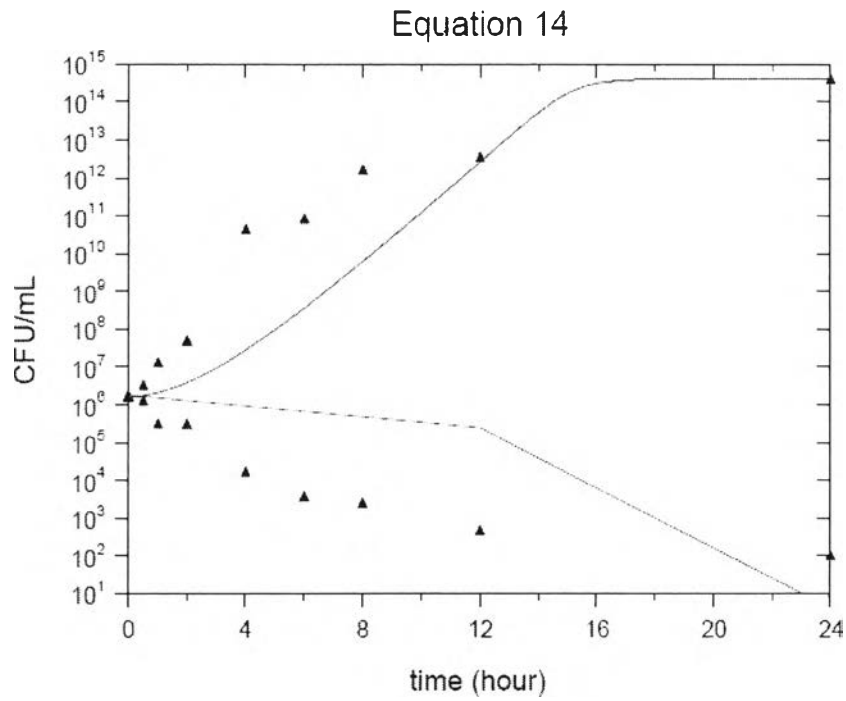
ภาพที่ 40 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 12



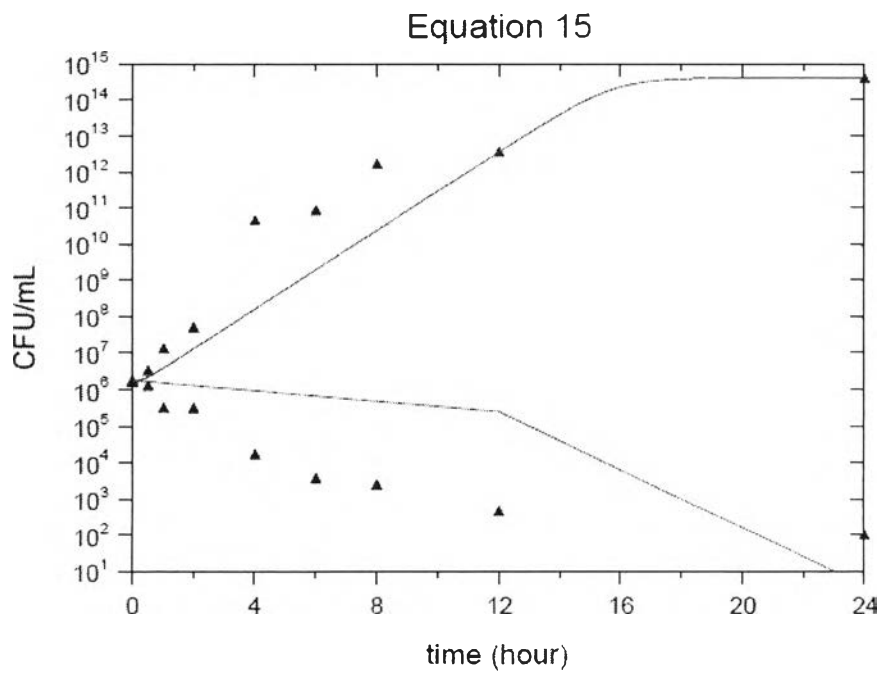
ภาพที่ 41 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 13



ภาพที่ 42 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 14

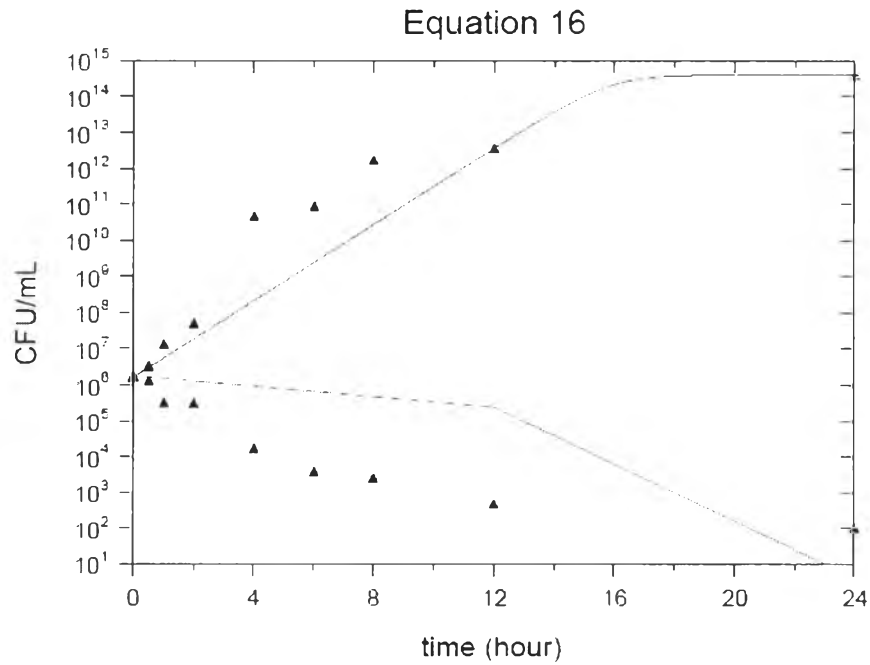


ภาพที่ 43 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 15



1786532146

ภาพที่ 44 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 16



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณากราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองซึ่งสอดคล้อง (fit) กับข้อมูล จากภาพที่ 29-44 และค่าสถิติที่ได้จากแบบจำลองในตารางที่ 10 พบว่า แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 1-4 และ 9-12 ให้กราฟที่สร้างขึ้นไม่สอดคล้องกับข้อมูลจริง ขณะที่แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 5-8 และ 13-16 ให้กราฟที่สร้างขึ้นสอดคล้องกับข้อมูลจริงได้ดี โดยสมการที่ 5 จะให้ค่า MSC (10.17) และ ค่า  $r^2$  (0.99) สูงที่สุด แสดงให้เห็นว่า รูปแบบสมการที่ 5 มีความเหมาะสมในการประเมินอัตราคงที่ของการฆ่าเชื้อสูงสุด และพบว่า สมการดังกล่าวให้ค่า  $k_0$  เท่ากับ 1.19 ชั่วโมง<sup>-1</sup> และ  $k_{max}$  เท่ากับ 1.98 ชั่วโมง<sup>-1</sup>



### 3) ผลการวิเคราะห์หาสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

การวิเคราะห์หาสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ใช้ข้อมูลของกราฟการฆ่าเชื้อจากทุกชุดความเข้มข้นของสารละลายยาโทกิชัยคลิน 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 และ 64 มก./มล. รวมถึงข้อมูลชุดควบคุม ดังนั้น เมื่อนำรูปแบบของสมการที่ 1-16 มาวิเคราะห์พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ ได้แก่ อัตราคงที่ของการเจริญเติบโตของเชื้อขณะที่ไม่มียา ( $k_0$ ) , อัตราคงที่ของการฆ่าเชื้อสูงสุด ( $k_{max}$ ), ค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลครึ่งหนึ่งของผลการต้านเชื้อสูงสุด ( $EC_{50}$ ), อัตราคงที่ระยะเพิ่มจำนวน ( $z$ ), จำนวนเชื้อที่เจริญสูงสุด ( $N_{max}$ ), hill factor ( $h$ ) และค่าสถิติที่ได้ แสดงดังตารางที่ 11 รูปกราฟที่สร้างจากแบบจำลองสมการที่ 1-16 ดังภาพที่ 45-60

ตารางที่ 11 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์และค่าสถิติที่ได้จากสมการแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์

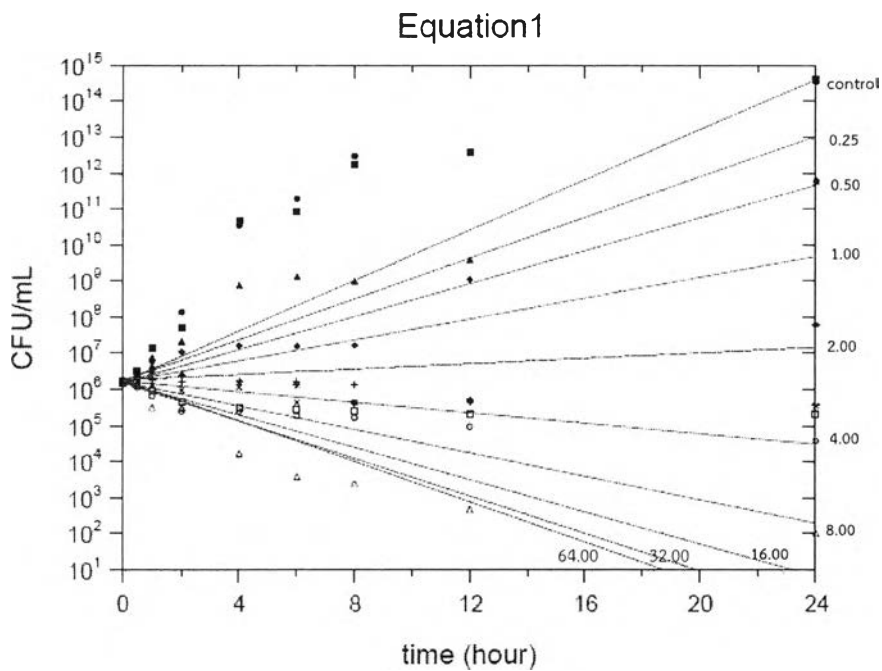
สมการ	$k_0$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$k_{max}$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$EC_{50}$ (มก./มล.)	$Z$ (ชั่วโมง <sup>-1</sup> )	$N_{max}$ ( $10^{13}$ CFU/mL)	$h$	MSC	$r^2$
1	0.81	1.50	2.17	-	-	-	0.73	0.56
2	0.81	1.50	2.17	1.50	-	-	0.51	0.46
3	0.85	1.55	2.00	1.00	-	-	0.66	0.54
4	0.80	1.50	2.17	1.50	-	-	0.77	0.59
5	1.25	2.00	5.00	-	40.00	-	0.96	0.66
6	1.25	2.10	3.00	1.50	40.00	-	0.73	0.58
7	1.44	2.10	2.50	1.50	40.00	-	0.70	0.57
8	1.45	2.20	2.50	1.60	40.00	-	0.68	0.56
9	0.81	1.50	2.17	-	-	1.00	0.70	0.57
10	0.82	1.50	2.17	1.70	-	0.90	0.66	0.55
11	0.85	1.55	2.10	1.00	-	0.90	0.62	0.53
12	0.80	1.25	1.50	1.50	-	1.00	0.69	0.56
13	1.18	1.55	1.28	-	39.97	1.50	0.80	0.61
14	1.50	2.30	3.00	1.50	40.00	0.90	0.66	0.56
15	1.40	2.20	2.50	0.80	40.00	0.90	0.66	0.56
16	1.50	2.50	2.00	3.00	40.00	0.90	0.60	0.53



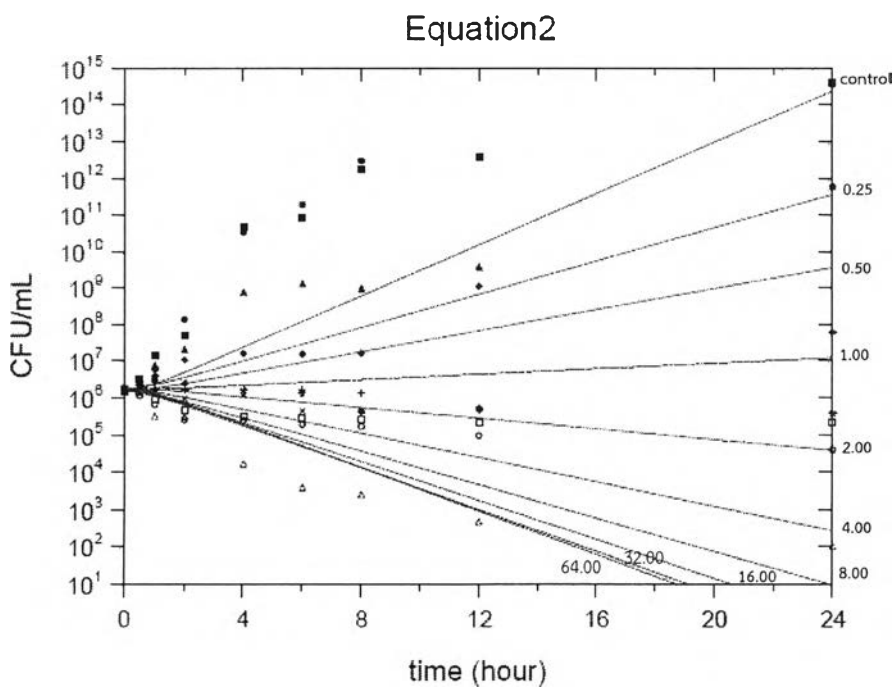
1786532146



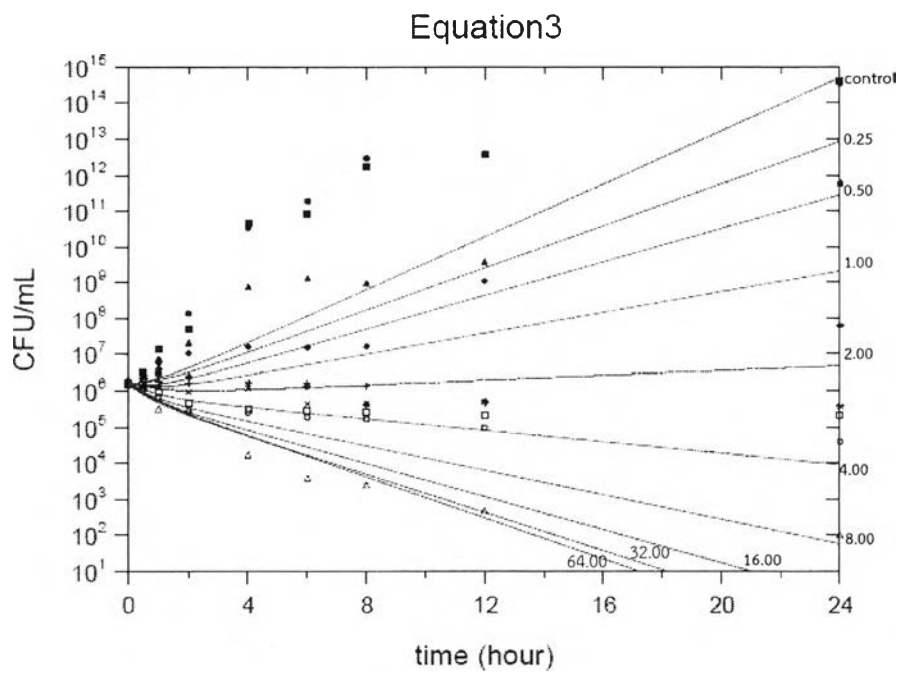
ภาพที่ 45 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 1



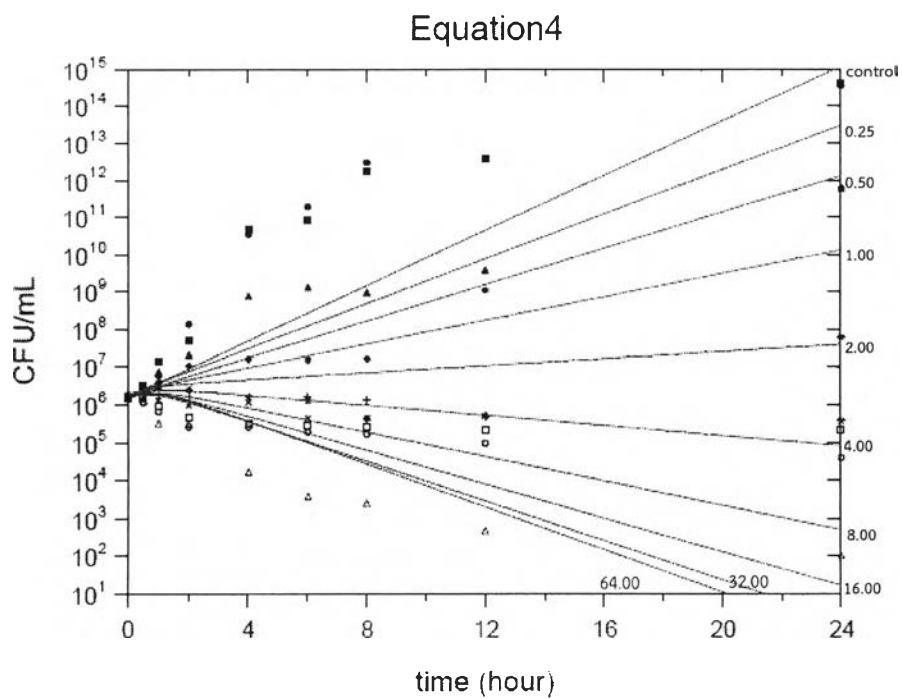
ภาพที่ 46 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 2



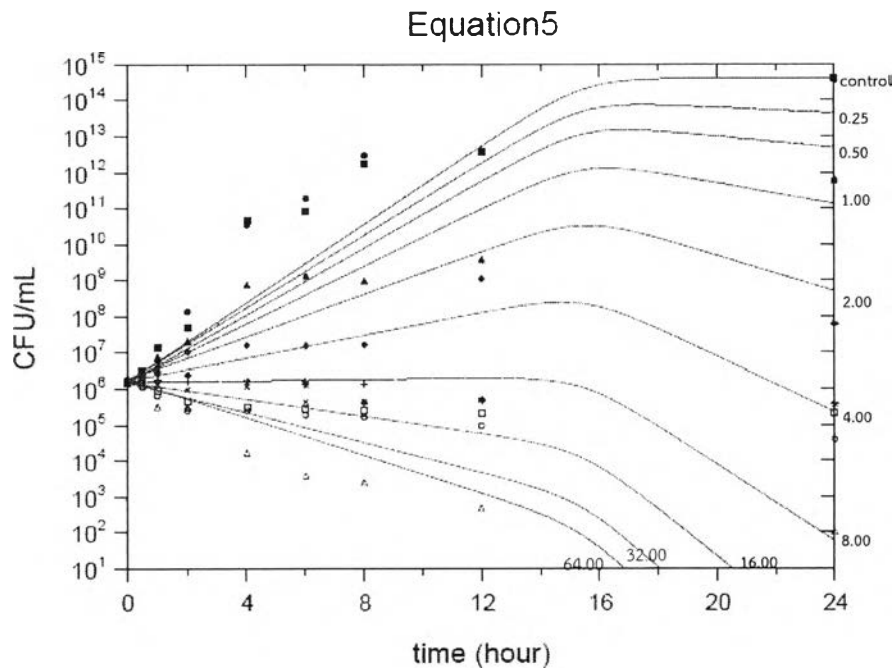
ภาพที่ 47 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 3



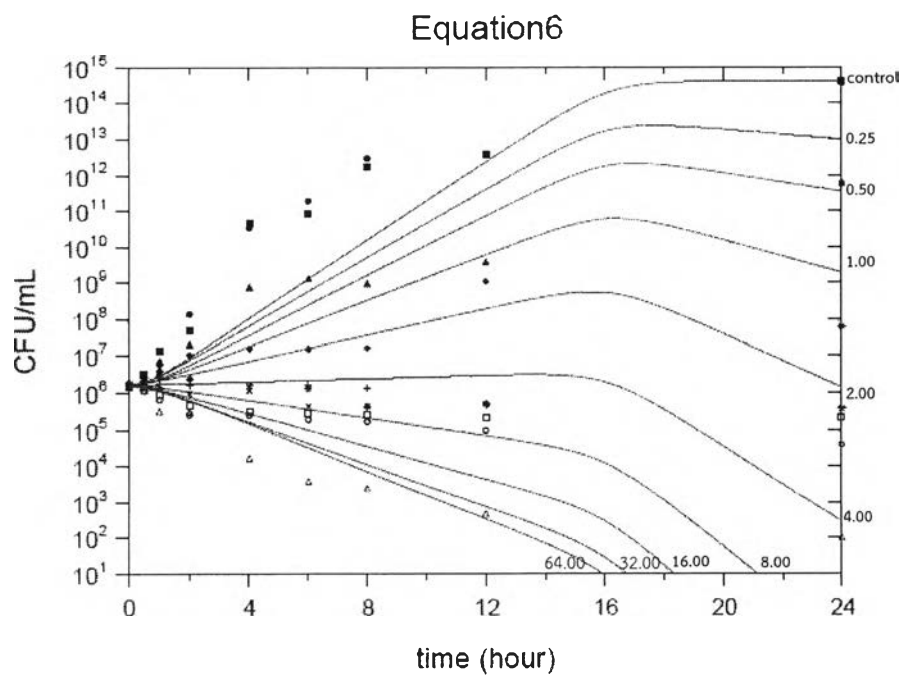
ภาพที่ 48 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 4



ภาพที่ 49 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 5

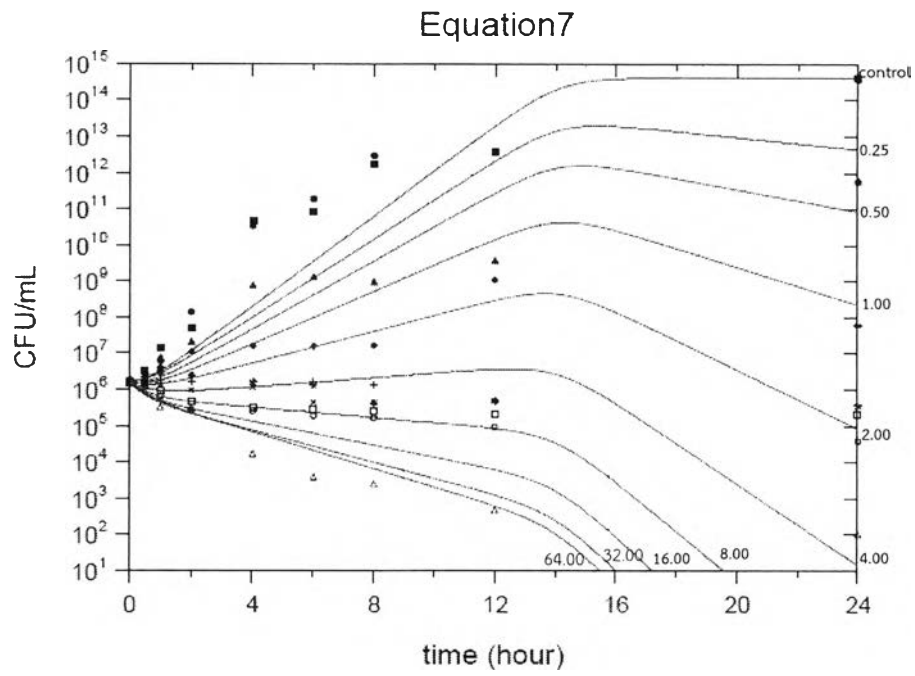


ภาพที่ 50 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 6

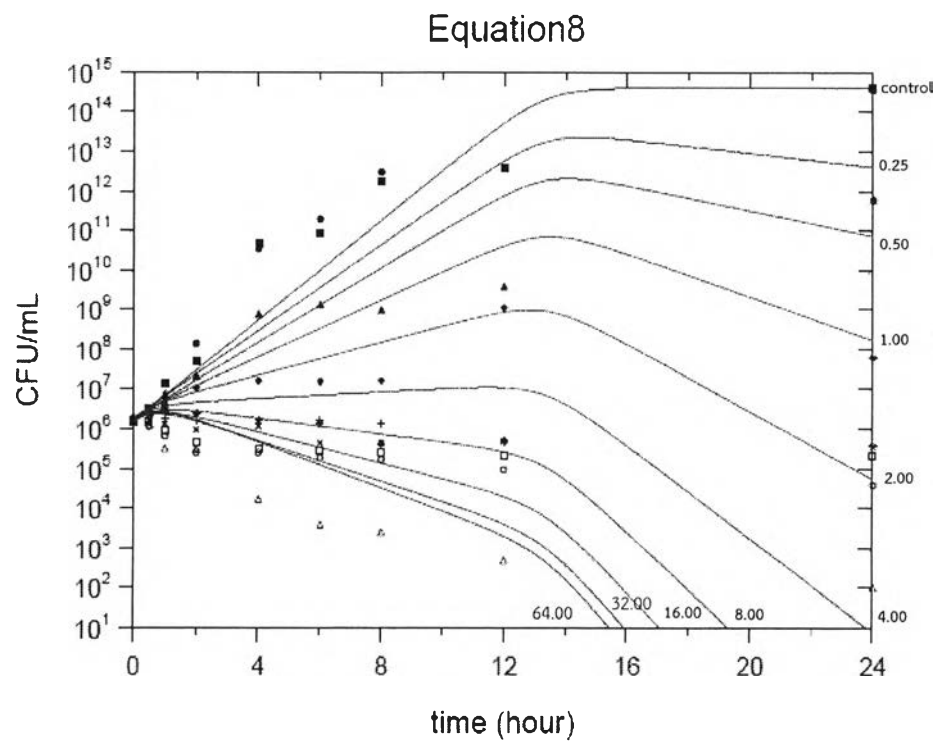


178682146

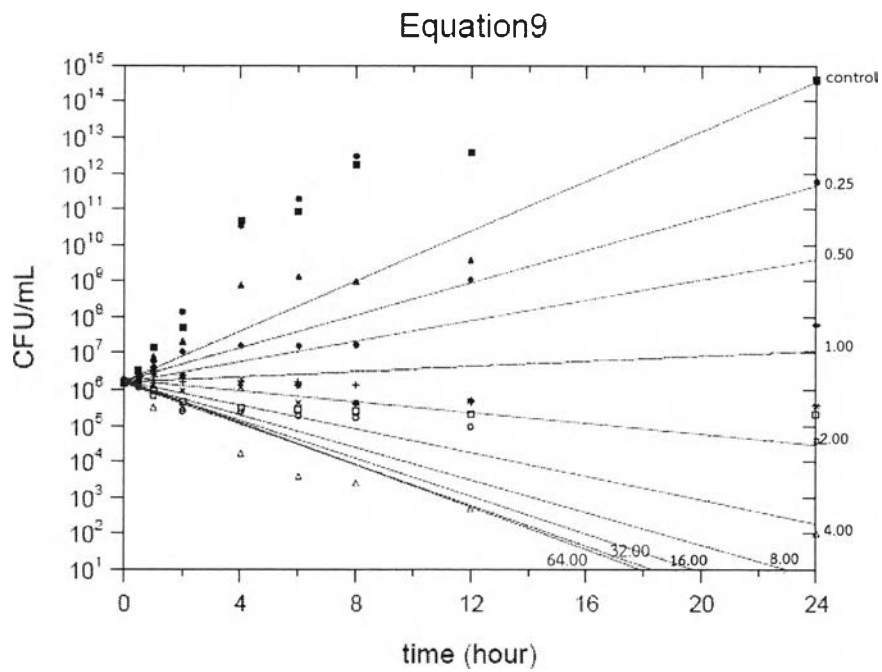
ภาพที่ 51 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 7



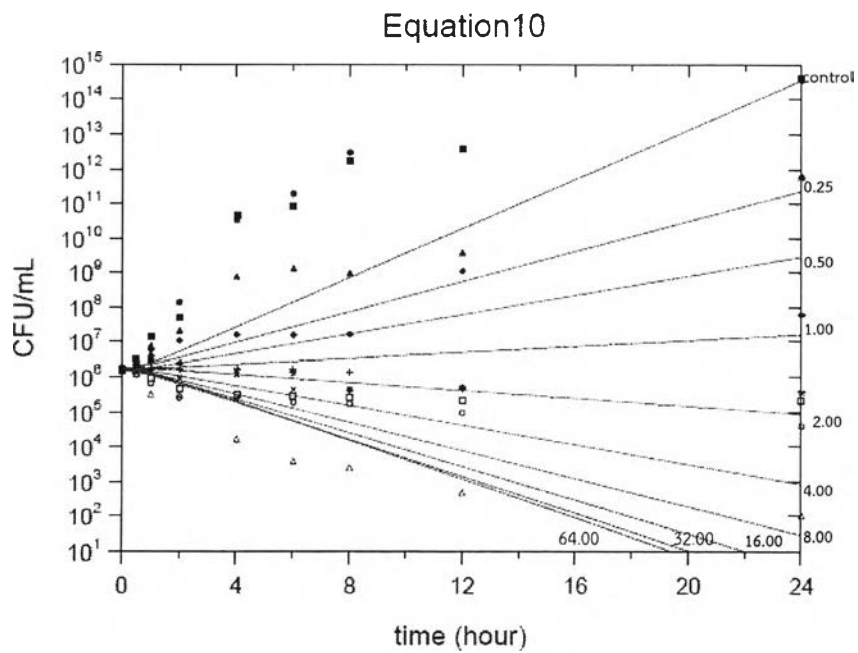
ภาพที่ 52 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 8



ภาพที่ 53 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 9

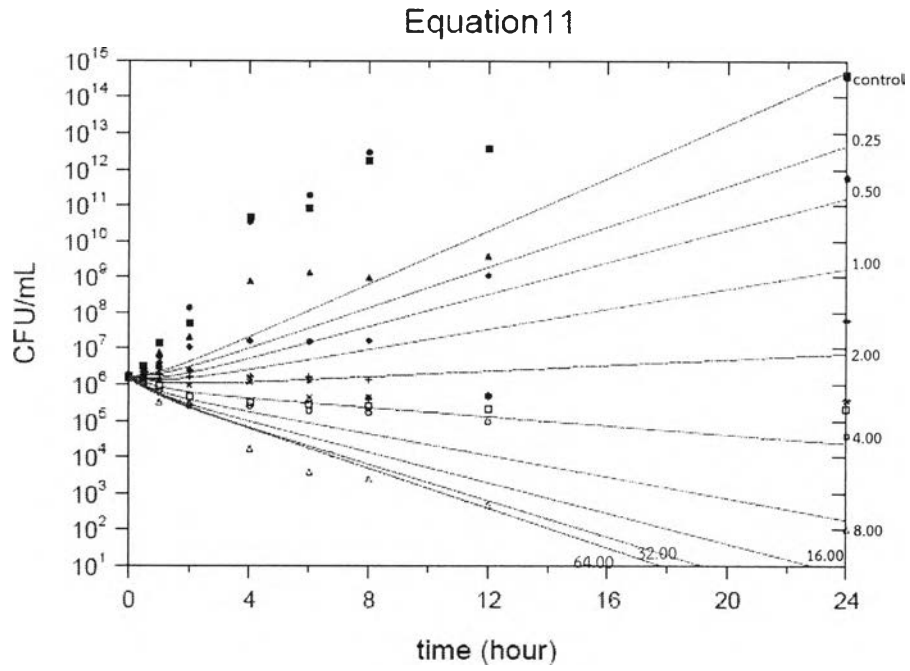


ภาพที่ 54 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 10

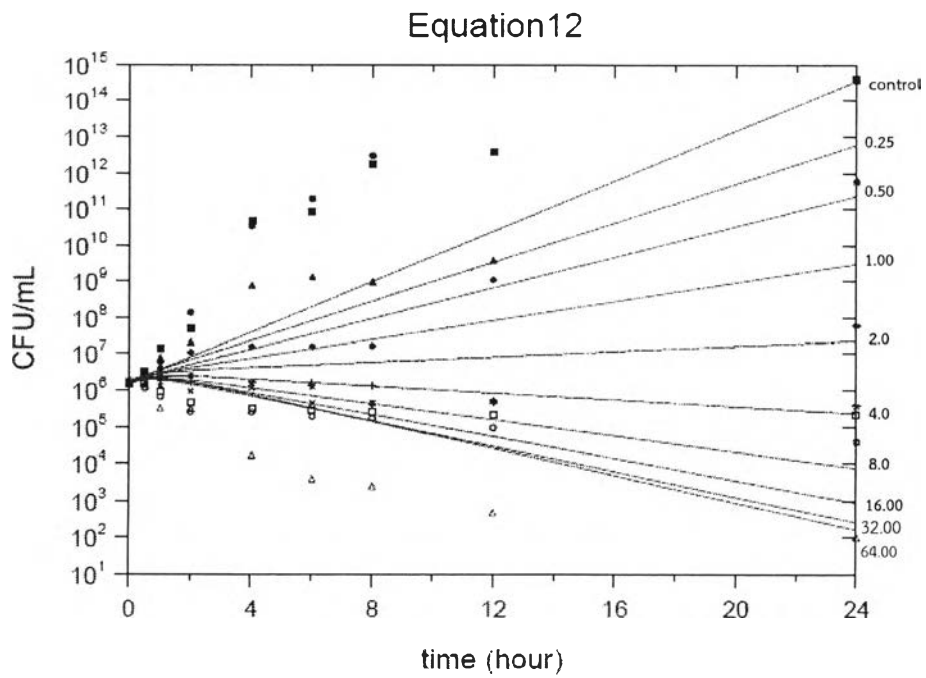


1786532146

ภาพที่ 55 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 11

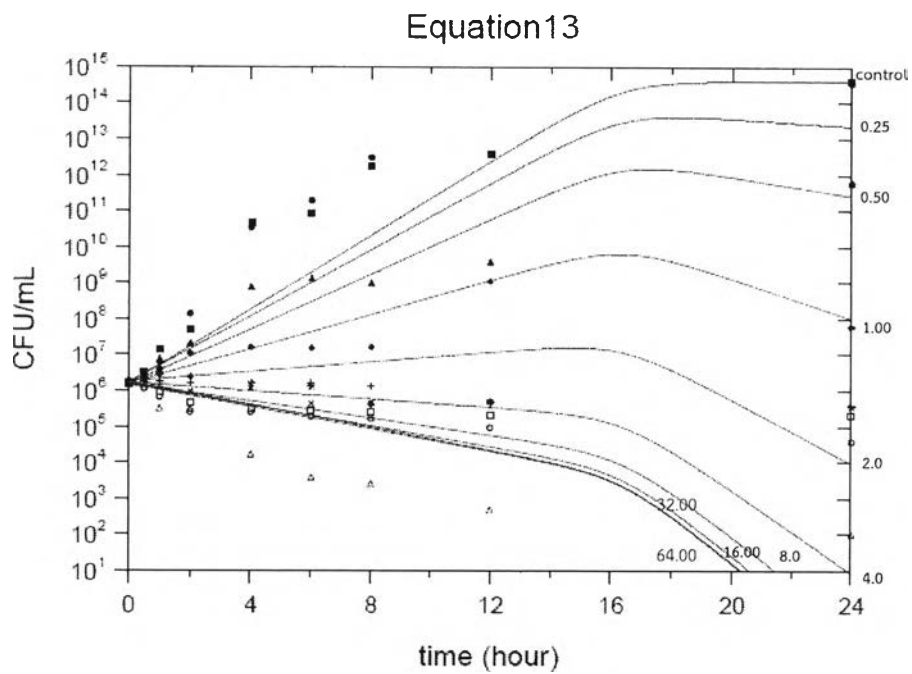


ภาพที่ 56 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 12

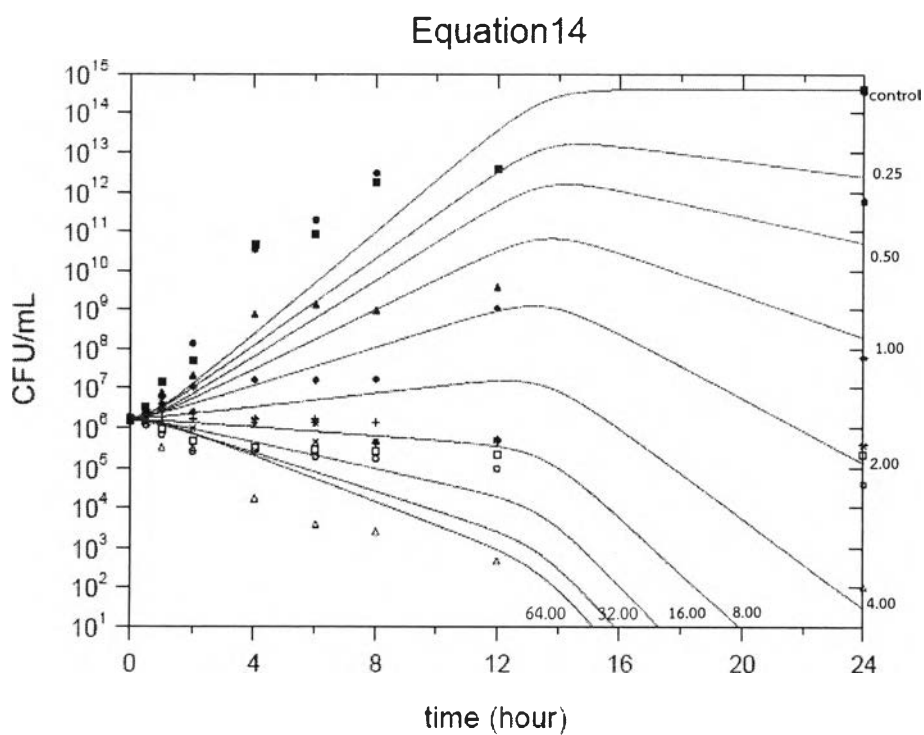


1786532146

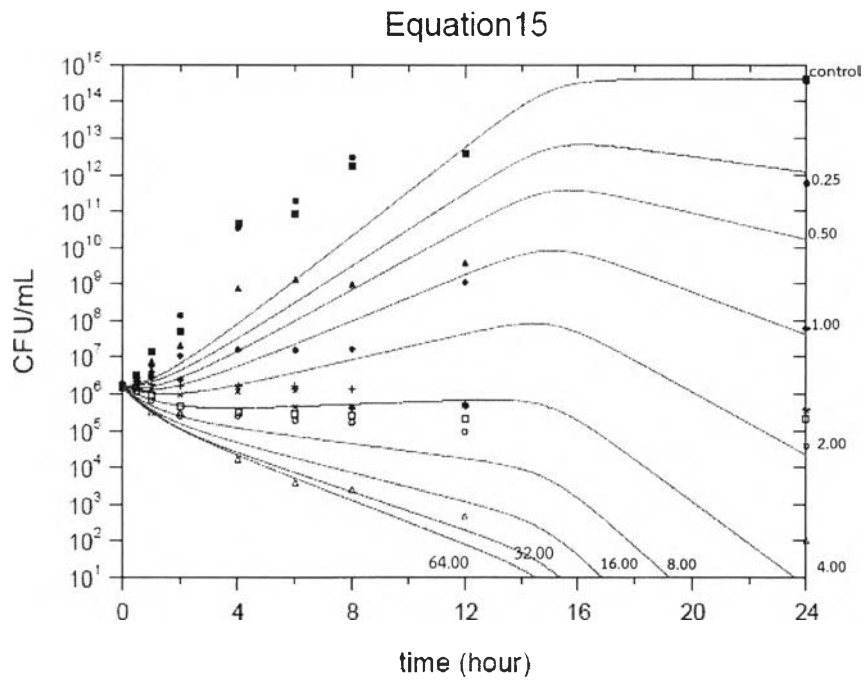
ภาพที่ 57 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 13



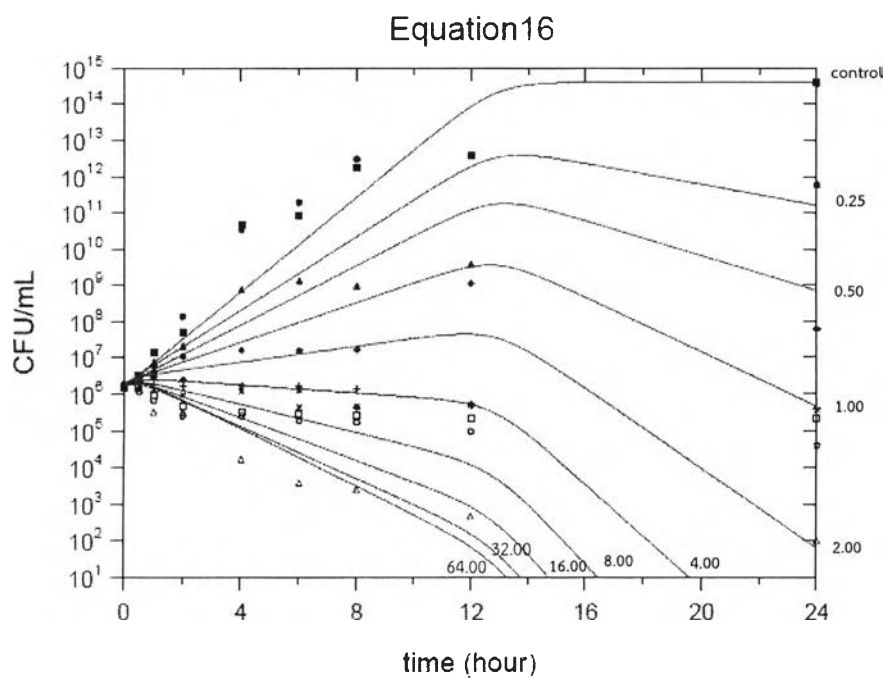
ภาพที่ 58 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 14



ภาพที่ 59 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 15



ภาพที่ 60 รูปกราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ รูปแบบสมการที่ 16



1788532146



ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (Goodness of fit) เมื่อพิจารณากราฟที่สร้างขึ้นจากแบบจำลองซึ่งสอดคล้อง (fit) กับข้อมูล จากภาพที่ 45-60 พบว่า แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 1-4 และ 9-12 ให้รูปกราฟที่ไม่สอดคล้องกับข้อมูลจริง ขณะที่แบบจำลองที่สร้างขึ้นจากรูปแบบสมการที่ 5-8 และ 13-16 ให้รูปกราฟที่สร้างขึ้นสอดคล้องกับข้อมูลจริงได้ดี เมื่อพิจารณาค่าสถิติที่วิเคราะห์ได้จากรูปแบบสมการที่ 5-8 และ 13-16 (ตารางที่ 11) พบว่ารูปแบบสมการที่ 5 ให้ค่า MSC (0.96) และ  $r^2$  (0.66) สูงที่สุด ดังนั้น รูปแบบสมการที่ 5 จึงเป็นรูปแบบสมการที่มีความเหมาะสมในการประเมินฤทธิ์ยาไทกิซัยคลินทุกความเข้มข้น (0.25MIC-64MIC) ซึ่งครอบคลุมฤทธิ์ของยาตั้งแต่ฤทธิ์ยับยั้งเชื้อต่ำสุด ฤทธิ์ที่มีประสิทธิผลการฆ่าเชื้อ จนถึงฤทธิ์การฆ่าเชื้อสูงสุด โดยสมการดังกล่าวให้ค่า  $k_0$  เท่ากับ 1.25 ชั่วโมง<sup>-1</sup>  $k_{max}$  เท่ากับ 2.00 ชั่วโมง<sup>-1</sup>  $EC_{50}$  เท่ากับ 5.00 มก./มล. และ  $N_{max}$  เท่ากับ  $40 \times 10^{13}$  CFU/mL

