

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

Staphylococcus aureus เป็นแบคทีเรียก่อโรคที่มีความสำคัญต่อมนุษย์อย่างมากเพราะเป็นแบคทีเรียก่อโรคที่สำคัญและสามารถก่อโรคได้เกือบทุกอวัยวะของมนุษย์ (Branger, Gardye, Galdbart, Deschamps, & Lambert, 2003) เช่น ฝี (Boil, Furuncle, Impetigo), ฝีฝักบัว (Carbuncle), กุ้งยิง (Stye), การติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัด (Wound infection), อาหารเป็นพิษ (Food poisoning), กลุ่มอาการผิวหนังกำพวดหลุดลอก (Staphylococcal scalded skin syndrome: SSSS) และอาการช็อกที่เกิดจากสารพิษ (Toxic shock syndrome; อธิยา จันทรวินัยานุชิต, 2551, หน้า 99-100) และ Benzyl penicillin (Penicillin G) เป็นยาที่นำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจาก *S. aureus* ในปี ค.ศ.1940 และมีประสิทธิภาพสามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *S. aureus* ได้อย่างมาก แต่อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ.1942 พบว่า *S. aureus* เริ่มมีการดื้อต่อยา Penicillin G โดยที่เชื้อสามารถสร้างเอนไซม์ Penicillinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถทำลายวง β -lactam ของยา Penicillin G ทำให้ยา Penicillin G ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ต่อจากนั้นพบว่าอุบัติการณ์การดื้อยา Penicillin G ของเชื้อ *S. aureus* ที่แยกจากผู้ปวยนั้นเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จนถึงปี ค.ศ.1948 พบว่าไม่สามารถใช้ Penicillin G รักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Japoni, Alborzi, Orafa, Rasouli, & Farshad, 2005; Cavalcanti et al., 2005) ต่อมาในปี ค.ศ.1959 ได้ค้นพบ 6-Aminopenicillanic acid เพื่อนำมาเป็นสารตั้งต้นในการผลิตยา Penicillin กิ่งสังเคราะห์ชนิดใหม่ เช่น Methicillin, Nafcillin และ Oxacillin เพื่อทดแทนยา Penicillin G ในกรณีที่ *S. aureus* ดื้อยา Penicillin G เพราะยาในกลุ่มนี้สามารถป้องกันการย่อยสลายวง β -lactam โดยเอนไซม์ β -lactamase ได้ (Japoni et al., 2004) แต่หลังจากนั้นในปี ค.ศ.1961 พบว่ามี *S. aureus* เกิดการดื้อต่อยากลุ่ม Methicillin จึงเรียกเชื้อเหล่านี้ว่า Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA; Enright et al., 2002) และจะขอเรียก *S. aureus* ที่ไม่ดื้อต่อยากลุ่ม Methicillin ว่า Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)

ดังนั้น MRSA จึงจัดเป็นแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดปัญหาในการแพทย์เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งก่อให้เกิดปัญหาต่อผู้ป่วยใน โรงพยาบาลและชุมชนไปทั่วทุกแห่งในโลก เพราะเชื้อ MRSA สามารถก่อโรคที่อันตรายทางการแพทย์ได้เหมือนกับ MSSA ทั่วไป เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (Bacteremia), ปอดบวม (Pneumonia), การติดเชื้อภายในช่องท้อง และโรคอื่น ๆ

(Farzana & Hameed, 2006; Babay, 2006) แต่ทำการรักษาได้ยากเพราะ MRSA มีความสามารถในการดื้อยาปฏิชีวนะได้หลายชนิดมากขึ้น (Multidrug-resistant; Sousa et al., 1998) สำหรับในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การระบาดของ MRSA เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยพบว่าในปี พ.ศ. 2527 จากการศึกษาของหน่วยจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มีอัตราการพบ MRSA ร้อยละ 5 และค่อย ๆ เพิ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2528-2529, 2530, 2531 และ 2532 คือ ร้อยละ 6, 14, 16 และ 23 (ศิริรัตน์ ลิ้มปัสสร, 2536 อ้างอิงจาก มาลัย วรจิตร, 2532 และวิชัย ไชควิวัฒน์, 2532) และในปี พ.ศ. 2550 พบอุบัติการณ์ของ MRSA ในโรงพยาบาลพทล ร้อยละ 20 (พนิดา ศรีวโย, 2550) อีกทั้งเชื้อ MRSA ยังสามารถดื้อยาทั้งกลุ่ม β -Lactam เช่น Benzyl Penicillin, Amoxycillin, Ampicillin, Cloxacillin, Cephalotin, Cephaloridine, Oxacillin, Methicillin เป็นต้น (มาลิน จุลศิริ, 2540) และดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นนอกเหนือจากยาในกลุ่ม β -lactam เช่น กลุ่ม Aminoglycosides, Macrolides, Tetracyclines (Tenover, Biddle, & Lancaster, 2001) ทำให้มียาน้อยชนิดที่สามารถนำมาใช้รักษาได้ผลดี ได้แก่ Vancomycin (Vancocin[®]), Teicoplanin (Targocid[®]), Fosfomycin (Fosmicin[®]), Fusidic acid (Fusidin[®]), Co-trimoxazole, Linezolid (Zyvox[®]) ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่มีในประเทศไทยและยานี้ก็จะมีราคาแพง (วิญญู ธรรมลิขิตกุล, น.ป.ป.) อีกทั้งยังทำให้เกิดผลกระทบต่อการเจ็บป่วยอย่างรุนแรงเป็นเหตุให้ในการรักษาต้องเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่มีราคาสูงขึ้น คือยา Vancomycin (ศิริลักษณ์ วีระภูธร, นพดล จำรูญ และธนัญญา เงินทอง, 2550)

การที่อุบัติการณ์การระบาดของเชื้อ MRSA เพิ่มขึ้นและการดื้อยาปฏิชีวนะหลายกลุ่มของเชื้อ MRSA นั้นแสดงให้เห็นว่ามียาปฏิชีวนะเหลือเพียงไม่กี่ชนิดที่จะสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อหรือฆ่าเชื้อได้ ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจาก MRSA นั้นน้อยลงและยังเพิ่มความเสี่ยงให้กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA อีกด้วย ยาปฏิชีวนะที่สามารถนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA ได้ คือ Vancomycin (Stevens et al., 2002) ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาได้ค่อนข้างดี แต่จากการที่เชื้อสามารถพัฒนาตัวเองให้ดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องนั้นในอนาคตยา Vancomycin ก็อาจจะไม่สามารถใช้รักษาได้อีก จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อหายาทดแทนเพื่อใช้รักษาได้ดียิ่งขึ้นหรืออาจเป็นสารที่ใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ เพื่อให้เกิดการรักษาโรคที่เกิดจาก MRSA ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

การวิจัยในครั้งนี้ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการดื้อยาของ MSSA และ MRSA ต่อจากนั้นทำการศึกษาดังสารทดแทนกลุ่มสารประกอบฟีนอลิก (Phenolic compounds) จำนวน 12 ชนิด ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของ *S. aureus* ทั้ง 2 กลุ่ม และต่อเนื่องไปยังการนำสารประกอบฟีนอลิกชนิดที่มีประสิทธิภาพสูงสุดมาทำการทดสอบการทำงานร่วมกัน (Synergy) กับยาปฏิชีวนะ

ที่เคยใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA และ MSSA และจึงทำการทดสอบต่อเนื่องในส่วนของการเหนี่ยวนำให้ MRSA มีความไวเพิ่มขึ้นต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มที่ MRSA คือต่อยากลุ่มนี้ จากการศึกษาครั้งนี้คาดหวังว่าสารดังกล่าวน่าจะประยุกต์ใช้ในการทดแทนยา Vancomycin ในอนาคตได้

วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการทดสอบความไวของ MSSA และ MRSA ต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam, Glycopeptides และ Cephalosporin
2. เพื่อศึกษาผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิก จำนวน 12 ชนิด กับแบคทีเรียกลุ่ม MRSA และ MSSA
3. เพื่อศึกษาผลการทดสอบการทำงานร่วมกันระหว่างสารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพจากข้อที่ 1 และ 2 และยาปฏิชีวนะที่เคยใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA และ MSSA (ยา Oxacillin, Vancomycin และ Cefoxitin)
4. เพื่อศึกษาผลที่เกิดจากการเหนี่ยวนำ MRSA ด้วยสารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพจากข้อที่ 1 และ 2 ต่อการดื้อต่อยา Oxacillin

สมมติฐานของการศึกษาวิจัย

1. สารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกบางชนิดสามารถยับยั้งการเจริญของ MSSA และ MRSA ได้
2. สารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพจากข้อที่ 1 และ 2 สามารถเกิดการทำงานร่วมกันกับยาปฏิชีวนะที่เคยใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA ได้
3. สารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพจากข้อที่ 1 และ 2 สามารถเหนี่ยวนำให้ MRSA ไวต่อยา Oxacillin ได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกบางชนิดมาใช้เป็นสารทดแทนหรือเป็นสารที่สามารถใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจาก MRSA และ MSSA ได้

ความสำคัญของการศึกษาวิจัย

การที่เชื้อ MRSA มีการระบาดเพิ่มมากขึ้นและสามารถดื้อต่อยาปฏิชีวนะได้หลายกลุ่ม ส่งผลทำให้ในปัจจุบันมียาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพในการรักษาพยาบาลลดลง ดังนั้นการศึกษาเพื่อหาสารทดแทนหรือสารที่สามารถใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจาก MRSA นั้นเป็นสิ่งที่สำคัญ และเพื่อทำให้เกิดทางเลือกในการรักษาโรคที่เกิดจาก *S. aureus* โดยเฉพาะอย่างยิ่ง MRSA ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ขอบเขตของการศึกษาวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลการทดสอบความไวของ MRSA และ MSSA ต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam, Glycopeptides และ Cephalosporin จากนั้นจึงทำการทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อของสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิก จำนวน 12 ชนิด กับ MRSA และ MSSA ศึกษาต่อเนื่องมาถึงผลการทำงานร่วมกันระหว่างสารประกอบฟีนอลิกชนิดที่มีประสิทธิภาพสูงสุดกับยาปฏิชีวนะที่เคยใช้รักษาโรคติดเชื้อ MRSA กับ MSSA หลังจากนั้นจะเป็นการศึกษาผลการเหนี่ยวนำ MRSA ด้วยสารประกอบฟีนอลิกชนิดที่มีประสิทธิภาพสูงสุดให้มีความไวต่อยา Oxacillin เพิ่มขึ้น ดังนั้นการศึกษาเพื่อนำสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลิกไปใช้เป็นสารทดแทนหรือเป็นสารที่สามารถใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจาก MRSA ได้นั้น เป็นการเพิ่มทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาและการพัฒนายาปฏิชีวนะชนิดใหม่ ๆ ในอนาคต