

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาจำแนกออกเป็น 10 หัวข้อดังนี้

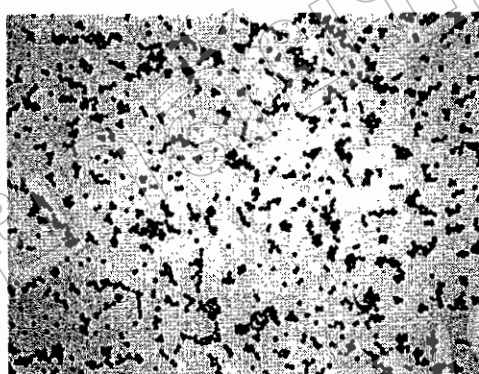
1. *Staphylococcus aureus*
2. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*
3. กลไกการออกฤทธิ์ของยาและการดื้อยาในกลุ่ม Penicillin ของ Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*
4. ลักษณะการดื้อยาของ Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*
5. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* ที่พบในชุมชน
6. การแพร่กระจายของ Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*
7. การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*
8. โรคติดเชื้อที่เกิดจาก Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*
9. การรักษาโรคติดเชื้อจาก Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*
10. รายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา

1. *Staphylococcus aureus*

1.1 สันฐานและสรีรวิทยา

Staphylococcus aureus จัดอยู่ในตระกูลสแตปไฟโรคอกคาซีอี (Staphylococcaceae) พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1881 จากสิ่งส่งตรวจประเภทฝีหนอง โดยแบคทีเรียมีรูปร่างกลม มีการเรียงตัวคล้ายพวงองุ่น มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.5 – 1.5 ไมโครเมตร บางครั้งอาจพบเป็นเชลล์เดี่ยวหรือเชลล์คู่หรือเป็นสายสั้น ๆ ย้อมติดสีแกรมบวก ดังภาพที่ 1 แคตตาล็อกไว้นาน ๆ เชื้อมีอายุมากอาจทำให้การติดสีผิดปกติไปได้ เชื้อนี้ไม่มีแฟลกเจลลา ไม่เคลื่อนที่ และไม่สร้างสปอร์ โคโลนีมีลักษณะกลมมน สีของโคโลนีมีหลายแบบ ตั้งแต่สีเทา หรือสีเทาขาว สีเหลืองจนถึงสีเหลืองทอง ในบางสายพันธุ์สร้างแคปซูลช่วยให้เชื้อเพิ่มความรุนแรงในการก่อโรค *S. aureus* สามารถเจริญได้ดีในอาหารเลี้ยงเชื้อส่วนใหญ่ในสภาพที่มีออกซิเจนหรือมีออกซิเจนเล็กน้อย (Microaerophilic) เจริญได้เร็วที่สุดที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส (Kenneth, 2008)

โดยทั่วไปเชื้อนี้ทนทานต่อสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสมได้ดี สามารถมีชีวิตรอดได้เป็นสัปดาห์ แม้จะอยู่ในหนองหรือเสมหะแห้ง ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่เป็นวุ้นเพียงสามารถมีชีวิตอยู่ได้หลายเดือน ก่อนข้างทนความร้อน นอกจากนี้ยังทนต่อสารเคมีที่ทำลายเชื้อได้หลายชนิด เช่น ฟีนอล เมอร์คิวริกคลอไรด์ โซเดียมคลอไรด์ 9% แต่ถูกยับยั้งด้วยสารเคมีบางชนิด เช่น เฮกซาคลอโรฟิน 3% และสามารถถูกทำลายด้วยกรดไขมันเข้มข้น นอกจากนี้ *S. aureus* สามารถสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส (β - Lactamase) ได้ซึ่งเกิดจากการควบคุมของยีนบนพลาสมิดหรือยีนบนโครโมโซมจึงทำให้เชื้อคือตัวยากลุ่ม Penicillin (Kim, 2009)



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะเชื้อ *Staphylococcus aureus* เมื่อย้อมแกรม (François, 2006)

1.2 สรีรวิทยาและโครงสร้าง

1.2.1 โครงสร้างผนังเซลล์มีองค์ประกอบที่ทำหน้าที่ต่อต้านกระบวนการฟาโกไซโทซิสซึ่งเกล็ดจะป้องกันไม่ให้เม็ดเลือดขาวชนิด Polymorphonuclear leukocyte (PMN) มาจับกิน ทำให้เชื้อแพร่กระจายในเนื้อเยื่อได้อย่างรวดเร็ว (Balow, 1991)

1.2.2 Teichoic acid เป็นสารโพลีแซคคาไรด์ (Polysaccharide) ที่มีหมู่ฟอสเฟสจับกับเพปติโดไกลแคน (Peptidoglycan) และเชื่อมเซลล์โพลีแซคคาไรด์ (Polysaccharide) นี้มีความจำเพาะกับสปีชีส์ของเชื้อ เช่น *S. aureus* โดยเปลี่ยนกรดไทโคอิกเป็นไรบิทอล (Ribitol) จับกับ N-acetyl glucosamine เรียกว่า Polysaccharide A ซึ่งมีหน้าที่รักษาประจุบวกที่เชื่อมเซลล์ (Balow, 1991)

1.2.3 Protein A เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์ซึ่งจะยึดอยู่กับชั้นเพปติโดไกลแคนด้วยพันธะโควาเลนต์ ทำหน้าที่เป็นตัวจับกับส่วนของ Fc receptor ของ IgG1, IgG2, IgG4, IgA และ IgM ป้องกันการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน สำหรับองค์ประกอบของเชื้อ *Staphylococcus* และหน้าที่ได้สรุปไว้ในตารางที่ 1 (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2544)

1.3 Toxin

1.3.1 Cytolytic toxin มีแบคทีเรียหลายชนิดที่สร้างทอกซิน ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ ทอกซินส่วนใหญ่เป็นโปรตีนนอกเซลล์ และกระตุ้นให้ร่างกายสร้างนิวทรัลไลซิงแอนติบอดี (Neutralizing antibody) ซึ่งทอกซินที่สร้างโดย *S. aureus* ได้แก่ ฮีโมไลซิน (Hemolysin) และ ลิวโคซิดิน (Leukocidin) Hemolysin สามารถจำแนกได้เป็น 4 ชนิด คือ

1.3.1.1 Alpha hemolysin เป็นโปรตีนที่มีคุณสมบัติทำลายเม็ดเลือดแดงของ กระจ่ายและทำลายเกล็ดเลือด (นันทนา อรุณฤกษ์, 2537) นอกจากนี้ยังทำให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการ หดตัวโดยเฉพาะกล้ามเนื้อของหลอดเลือดเล็ก ๆ ซึ่งมีผลทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นตาย (Paker & Duerden, 1990)

1.3.1.2 Beta hemolysin เป็นโปรตีนที่สามารถย่อยสลายเม็ดเลือดแดงและ กระดาษกรอง เป็นสารพวกฟอสโฟไลเปส ซี (Phospholipase C) สามารถทำลาย สารสฟิงโกไมอีลิน (Sphingomyelin) และไลโซเลซิทีน (Lysolecithin) บนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ของแกะและวัว ไม่สามารถทำลายเม็ดเลือดของมนุษย์และกระจ่าย ความจำเพาะของเอนไซม์ขึ้นอยู่กับ ปริมาณของสารสฟิงโกไมอีลิน (Sphingomyelin) และไลโซเลซิทีน (Lysolecithin; Paker, & Duerden, 1990)

1.3.1.3 Delta hemolysin เป็นเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (Phospholipase) ชนิดสฟิง โกไมอีลิเนส (Sphingomyelinase) มีความเป็นพิษต่อเม็ดเลือดขาวและเนื้อเยื่ออีกหลายชนิด ก่อนข้างทนความร้อน (Paker & Duerden, 1990)

1.3.1.4 Gamma hemolysin เป็นสารพิษที่มีฤทธิ์น้อยกว่าชนิดอื่น ๆ ประกอบด้วย โปรตีน 2 ส่วนแยกกัน ทอกซินชนิดนี้สามารถทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงของกระจ่าย คน และ แกะ แต่ไม่มีผลกับเม็ดเลือดแดงของม้าและสัตว์ปีก (นันทนา อรุณฤกษ์, 2537)

1.3.1.5 Leukocidin เป็นกลไกที่มีความรุนแรงเชื้อ *S. aureus* ส่วนใหญ่สร้าง Leukocidin ซึ่งทำลายเม็ดเลือดขาวชนิดพอลิมอร์โฟนิวเคลียร์ลิวโคไซด์ (Polymorphonuclear leukocyte) และ แมโครฟาจ (Macrophage) แต่ไม่มีผลกับเซลล์อื่น Leukocidin ประกอบด้วย โปรตีน 2 ส่วนคือ ส่วน S และส่วน F ทำงานร่วมกันโดยส่วน S จะจับกับแองกลิโอไซด์ (Gangliosid) GM1 และไปกระตุ้นฟอสโฟลิเพส A_2 ที่จับบนเยื่อหุ้มเซลล์ ผลที่ได้นี้จะไปจับกับส่วน F และกระตุ้นให้เกิดช่องว่างที่เมมเบรนทำให้เซลล์แตก (Boubaker, 2007)

1.3.2 Enterotoxin เป็นพิษที่ทำให้เกิดอาการท้องร่วงรุนแรง และอาเจียน พิษชนิดนี้มีอยู่ 6 ชนิด คือ A, B, C₁, C₂, D และ E ในปัจจุบันได้พบชนิดใหม่คือ พิษชนิด F ซึ่งแยกได้จากเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์ที่ทำให้เกิด Toxic shock syndrome จึงเรียกว่า Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) ซึ่งพิษชนิดนี้ทำให้เกิดอาการไข้และช็อค ซึ่ง Enterotoxin นี้สามารถทนความร้อนได้ 100 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที และทนต่อน้ำย่อย ในระบบทางเดินอาหารเป็นพิษ โดยมีเอนไซม์ Lipase เป็นเอนไซม์ที่ใช้ Substrate ได้หลายอย่าง รวมทั้งน้ำเลือด และ ไขสัน ที่สะสมอยู่บริเวณผิวหนัง ทำให้เชื้อสามารถมีชีวิตและ Colonize บน ค่อมไขมัน (Sebaceous gland) บริเวณผิวหนังได้ (Gomez et al., 1992)

ตารางที่ 1 แสดงองค์ประกอบและหน้าที่ของเชื้อ *Staphylococcus* (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2544)

องค์ประกอบ	หน้าที่
1. ลักษณะโครงสร้าง	
แคปซูล	- ยับยั้งกระบวนการออปโซไนเซชัน (Opsonization) และ ฟาโกไซโทซิส
เยื่อหุ้มเซลล์	- ป้องกันการทำลายของเม็ดเลือดขาว - เป็นตัวกันออสโมซิส - ควบคุมการขนส่งสารเข้าออกจากเซลล์ - เป็นตำแหน่งของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการหายใจ และ กระบวนการสังเคราะห์ต่าง ๆ
2. องค์ประกอบทางเคมี	
โปรตีน	- จับกับ Fc receptor ของ IgG1 , IgG2 , IgG4 - ยับยั้งกระบวนการออปโซไนเซชันและฟาโกไซโทซิส - ดึงดูดเม็ดเลือดขาวเข้ามา - ต่อต้านคอมพลีเมนต์
เพปติโดไกลแคน	- ทำให้กระบวนการออสโมซิสคงที่ - กระตุ้นการสร้างไพโรเจน (Endogenous pyrogen) - ดึงดูดเม็ดเลือดขาวเข้ามา - ยับยั้งกระบวนการฟาโกไซโทซิส
กรดไทโคอิก	- ควบคุมความเข้มข้นของประจุบวกที่ผิวเซลล์

- เป็นตัวรับสำหรับแบคทีเรียโอเฟจ

1.3.3 Exfoliative Toxin เป็นพิษที่ทำให้เกิดการย่อยสลายของเซลล์ที่เกาะกันระหว่างเซลล์ของชั้นหนังกำพร้า จึงทำให้ผิวหนังหลุดลอก แต่ไม่ทำให้เกิดการอักเสบหรือไม่ทำให้เซลล์ตาย Exfoliative Toxin ของ *S. aureus* มี 2 ชนิดคือ ETA และ ETB ซึ่งเป็นสารโปรตีนพิษชนิดนี้ทำให้เกิดการหลุดลอกที่เรียกว่า Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS; Taussing, 1991)

1.4 Enzyme

1.4.1 Coagulase เป็นเอนไซม์ที่ทำให้พลาสมาแข็งตัวโดยการเปลี่ยนไฟบริโนเจน (Fibrinogen) ให้เป็นไฟบริน (Fibrin) โดยในปฏิกิริยานี้ Coagulase ต้องการองค์ประกอบที่อยู่ในพลาสมาซึ่งอาจเป็นโปรทอมบริน (Prothrombin) หรือ Coagulase – reaction factor (CRF) และเมื่อรวมกันเป็น Coagulase – CRF complex แล้วจะไปเปลี่ยนไฟบริโนเจนให้เป็นไฟบรินได้จึงทำให้พลาสมาแข็งตัว นอกจากนี้ยังมี Bound Coagulase ที่เปลี่ยนไฟบริโนเจนให้เป็นไฟบรินทำให้เชื้อเกาะกลุ่มกัน บทบาทของเอนไซม์ Coagulase นี้ทำให้ไฟบรินมาล้อมรอบเชื้อจึงป้องกันกระบวนการฟาโกไซโทซิส เอนไซม์ Coagulase นี้ในการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการแยก *Staphylococcus* ชนิดที่ก่อให้เกิดโรคและไม่ก่อให้เกิดโรคด้วยการตรวจหา Extracellular coagulase ซึ่งทำให้พลาสมาแข็งตัว มีความสอดคล้องกันระหว่างการสร้าง Coagulase และก่อให้เกิดโรคจึงเป็นวิธีการที่สะดวกในการบ่งชี้ความรุนแรงของโรค (Henderson & Brodie, 1963)

1.4.2 Lipase เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลายสเตอรอลหลายชนิด ได้แก่ พลาสมา ไกมัน ที่สะสมอยู่ตามผิวหนังทำให้สามารถผ่านผิวหนังที่ไม่มีบาดแผลทำให้เกิดโรคได้เช่น การเกิดฝีหนอง

1.4.3 Hyaluronidase เป็นเอนไซม์ย่อยกรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) ซึ่งเป็นกรดมิวโคพอลิแซ็กคาไรด์ (Acid mucopolysaccharide) อยู่ที่เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำให้เชื้อสามารถแพร่กระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ง่ายขึ้น

1.4.4 Staphylokinase หรือไฟบริโนไลซิน (Fibrinolysin) เป็นเอนไซม์ที่ย่อยไฟบริน ทำให้เลือดไม่แข็งตัว มีสมบัติทางแอนติเจนและเอนไซม์แตกต่างจากสเตรปโตโคไคเนส (Streptokinase) ของเชื้อ *Streptococcus*

1.4.5 Nuclease เป็นเอนไซม์ที่สามารถทนความร้อน ประกอบด้วย กลอบินลาร์ เป็นโปรตีนที่มีพอลิเพปไทด์สายเดี่ยว เมื่อให้ความร้อน 65 องศาเซลเซียส จะทำลายโครงสร้างนี้ได้แต่

ปฏิกิริยาสามารถกลับคืนได้ เอนไซม์นี้เป็นฟอสโฟไดเอสเทอเรส (Phosphodiesterase) ที่ย่อยได้ทั้ง ดีเอ็นเอ และ อาร์เอ็นเอ (นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ, 2544)

2. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

ในปี ค.ศ. 1929 Alexander Fleming ได้ค้นพบยาต้านจุลชีพ Penicillin ที่สร้างขึ้นจาก เชื้อรา *Penicillium notatum* ซึ่งปนเปื้อนในการเลี้ยง *S. aureus* ทำให้ยา Penicillin จึงถูกใช้ในการ รักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* อย่างได้ผล (Brown, 2004) จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1930 ได้มีรายงาน เกี่ยวกับการดื้อยา Penicillin ของ *S. aureus* เกิดขึ้น (Maloy, John, & David, 1994) แต่อุบัติการณ์ที่ เกิดขึ้นค่อนข้างต่ำ ยาปฏิชีวนะซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamides) จึงถูกนำมาใช้รักษาร่วมกับยา Penicillin ต่อมาในปี ค.ศ. 1940 ได้มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับกลไกการดื้อยาดังกล่าวพบว่า *S. aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อยาสร้างเอนไซม์ Penicillinase หรือ เบต้าแลคตามเอส มาื่อยโครงสร้างของ ยา Penicillin ในช่วงปี ค.ศ. 1948 – 1950 เกิดอุบัติการณ์ของ *S. aureus* ที่ดื้อยา Penicillin สูงมาก จนใช้ยานิโคตินรักษาไม่ได้ผลและมีการดื้อยา Tetracyclines จึงได้มีการสังเคราะห์ Penicillin G ชนิด ใหม่ขึ้น ในปี ค.ศ. 1960 โดยอาศัยการดัดแปลง Side chain ของสารตัวกลาง 6-aminopenicillanic acid ทำให้ได้ยาคือ Methicillin, Nafcillin, Oxacillin, Cloxacillin และ Dicloxacillin ซึ่ง มีความทนทานต่อเอนไซม์ Penicillinase ยากลุ่มนี้ถูกเรียกว่า Penicillinase resistant penicillin เป็น ยา Penicillin ที่สังเคราะห์ (Inglis, 1996)

ในอีก 2–3 ปีต่อมาได้รับรายงานเกี่ยวกับ *S. aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อยา Methicillin เกิดขึ้น เป็นที่รู้จักในชื่อ Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) แต่พบการระบาดแบบ ประปราย (Sporadically) และยังไม่เป็นปัญหาสำคัญ (Baron, Lance, & Sydney, 1994) จนกระทั่ง ในปี ค.ศ. 1970 มีรายงานการระบาดแบบแพร่กระจายและเป็นสาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อใน โรงพยาบาลของหลายประเทศทั่วโลก ปี ค.ศ. 1979 ในประเทศออสเตรเลีย เริ่มพบ MRSA ที่มี ความแตกต่างจาก MRSA ในปี ค.ศ. 1960 โดยที่เชื้อนี้ได้ดื้อยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นด้วย นอกเหนือจากยากลุ่มเบต้าแลคตาม และยังสามารถแพร่กระจายไปได้โดยยังคงไว้ซึ่งความสามารถ ที่ทำให้เกิดโรคที่รุนแรงได้ (Vannuffe, Laterre, & Mouger, 1998)

ในปัจจุบัน *S. aureus* จะดื้อต่อยา Penicillin และยาในกลุ่ม Penicillin ที่สังเคราะห์ (Semi – synthetic penicillin) แล้วยังเพิ่มความสามารถในการดื้อยากลุ่มอื่น ๆ ได้อีกหลายชนิด (Jomaa, Boubaker, & Redjeb, 2006) ดังนั้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา MRSA กลายเป็นปัญหาที่สำคัญ ของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล ทั้งในด้านการรักษา การดูแลผู้ป่วย และระบาดวิทยาทั่วโลก จึงได้มี

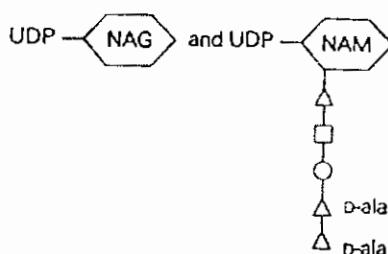
การนำยา Vancomycin มาใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA อย่างแพร่หลาย จนกระทั่ง Hiramatsu (1997) ได้รายงานผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ซึ่งมีความไวต่อ Vancomycin น้อยลง (MIC 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) เป็นครั้งแรก เชื้อนี้มีชื่อเรียกว่า Vancomycin – Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) หรือ Glycopeptides – Intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) เนื่องจากดื้อยา Teicoplanin ด้วย ต่อมา มีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อ VISA จากประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศในทวีปยุโรป (ฝรั่งเศส และอังกฤษ) และเอเชีย (ฮ่องกง และเกาหลี) ทำให้มีปัญหามารักษาเพิ่มขึ้นต่อไป (Berger, 2002)

3. กลไกในการออกฤทธิ์ของยาและการดื้อยาในกลุ่ม Penicillin ของ MRSA

3.1 การยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของยาในกลุ่ม Penicillin

ผนังเซลล์ของ MRSA เหมือนกับแบคทีเรียแกรมบวกอื่น ๆ ทั่วไป มีหน้าที่ทำให้เซลล์คงรูปร่างได้ เป็นสารประกอบพวก Peptidoglycan โดยทั่วไปแล้วการสังเคราะห์ผนังเซลล์จะมีอยู่ด้วยกัน 3 ขั้นตอน คือ (Giesbrecht, Kersten, Maidhof, & Wecke, 1998)

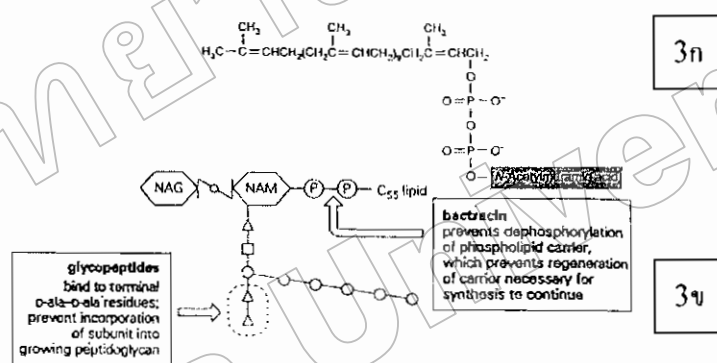
3.1.1 การสร้างผนังเซลล์ ใช้ UDP – acetylmuramyl – pentapeptide เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ผนังเซลล์โดย UDP-N – acetylglucosamine จะทำปฏิกิริยากับ Phosphoenolpyruvate ได้เป็น UDP-N-acetylmuramic acid ในขณะเดียวกัน L- alanine จะเปลี่ยนรูปเป็น D – alanine รวมตัวกันเป็นสายยาวของ Pentapeptide และเชื่อมต่อกับ UDP-N-acetylmuramic acid ได้เป็น UDP – acetylmuramyl – pentapeptide ซึ่งที่ปลายสายจะมี D – alanyl – D – alanine ดังภาพที่ 2 (Giesbrecht et al., 1998)



ภาพที่ 2 แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์ UDP-acetylmuramyl-pentapeptide (Madigan, Martinko, & Parker, 1998)

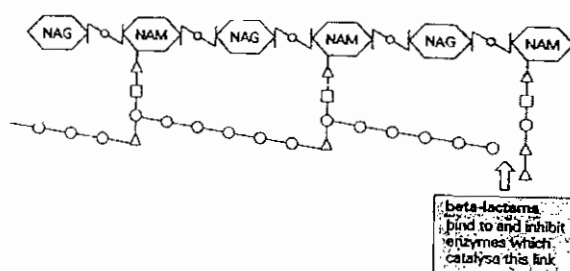
3.1.2 การเชื่อมต่อระหว่าง UDP – acetylmuramyl–pentapeptide กับ UDP–N–acetylglucosamine โดย UDP – acetylmuramyl – pentapeptide จะยึดกับ Membrane phospholipids carrier ที่เรียกว่า Bactoprenol ดังภาพที่ 3ก ตรงบริเวณ Pyrophosphate bridge ขึ้นตอนต่อไป UDP–N – acetylglucosamine จะมาเชื่อมต่อกับ UDP – acetylmuramyl – pentapeptide ดังภาพที่ 3ข (Stapleton & Taylor, 2002)

3.1.3 การประสานระหว่างสายของน้ำตาล N – acetylglucosamine กับสายน้ำตาล N – acetylmuramic acid ด้วย Pentaglycine bridge ปฏิกริยาเชื่อมต่อนี้เรียกว่า Transpeptidation โดยเอนไซม์ Transpeptidase ซึ่งมีอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ โดย Glycine ตัวสุดท้ายใน Pentaglycine จะเชื่อมต่อระหว่างกรดอะมิโนตัวที่ 3 และ 4 ใน Pentapeptide (D – alanine) ทำให้ D – alanine ตัวสุดท้ายหลุดออกดังภาพที่ 4 (Stapleton & Taylor, 2002)



ภาพที่ 3 ก แสดงโครงสร้างของ Bactoprenol

3 ข แสดงการเชื่อมต่อระหว่าง UDP–N–acetylglucosamine กับ UDP–acetylmuramyl–pentapeptide (Madigan et al., 1998)

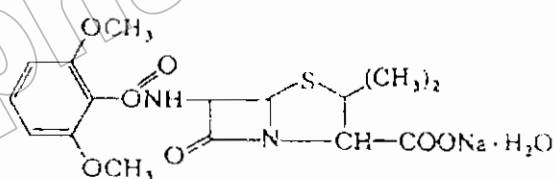


ภาพที่ 4 แสดงปฏิกริยา Transpeptidation (Madigan et al., 1998)

ยาต้านจุลชีพในกลุ่ม Penicillin จะออกฤทธิ์ต้าน MRSA โดยยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ในขั้นตอนที่ 3 คือ Transpeptidation เนื่องจากสูตรโครงสร้างของ Penicillin คล้ายกับ D-alanyl-D-alanine ซึ่งยา Penicillin จะแย่งจับกับเอนไซม์ Transpeptidase เป็น Penicilloyl enzyme ทำให้ไม่เกิดการสร้าง Entaglycine bridge ผนังเซลล์จึงสร้างไม่สมบูรณ์ ทำให้เซลล์แตกหรือเปลี่ยนรูปร่างเป็นทรงบิดยาว เนื่องจากคุณสมบัติที่คล้ายกับ D-alanyl-D-alanine และสามารถจับกับเอนไซม์ที่เชื่อมผนังเซลล์ได้ จึงนิยมเรียกเอนไซม์ Transpeptidase ว่า Penicillin binding protein (PBPs) นอกจากเอนไซม์ Transpeptidase แล้วเอนไซม์หรือโปรตีนอื่นๆ ที่จำเป็นในการสังเคราะห์ผนังเซลล์ เช่น Endopeptidase carboxypeptidase ก็เรียกว่า Penicillin binding protein เช่นกัน PBPs มีหลายชนิด เช่น PBP1a, PBP2a, PBP5 และ PBP6 ซึ่งยาต้านจุลชีพในกลุ่ม Penicillin จะออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ โดยเลือกจับแบบเฉพาะเจาะจงกับ PBP (Chamber, 1997)

3.2 กลไกการดื้อยา Methicillin ของ Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Methicillin เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มที่ทนทานต่อเอนไซม์ Penicillinase ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ดี ใช้กันบ่อยในกรณีที่มีการติดเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อยา Penicillin มีโครงสร้างทางเคมีดังภาพที่ 5 (Stapleton & Taylor, 2002)



ภาพที่ 5 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยาปฏิชีวนะ Methicillin (Stapleton & Taylor, 2002)

S. aureus สายพันธุ์ที่ดื้อยา Methicillin (MRSA) จะสร้างโปรตีนที่จับกับยา Penicillin (Penicillin-binding protein หรือ PBP) ที่ผิดปกติเรียกว่า PBP2' หรือ PBP2a มีน้ำหนักโมเลกุล 72 กิโลดาลตัน ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมได้ไม่ดี จึงเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Low affinity penicillin-binding protein จากการศึกษาพบว่าเชื้อ MRSA ที่แยกได้จากผู้ป่วยทุกสายพันธุ์ มีการสร้าง PBP2a ทั้งหมด และเมื่อทำการ Clone DNA ที่ควบคุมการสร้าง PBP2a เข้าไป

ในเซลล์ของ MSSA พบว่าทำให้ MSSA ทุกสายพันธุ์กลายเป็น MRSA ทั้งหมด (Stapleton & Taylor, 2002)

ยีนควบคุมการสร้าง PBP2a ถูกกำหนดโดยยีน *mecA* มีขนาดเท่ากับ 2 กิโลเบส ที่อยู่บน Staphylococcal chromosomal cassette *mec* (SCC*mec*) สามารถถ่ายทอดแบบแนวนอน (Horizontal transfer) ได้ง่าย นั่นคือสามารถถ่ายทอดจาก MRSA ไปยัง MSSA ได้และยังมียีนดื้อยาอื่น ๆ แทรกอยู่ (Kim, 2009) การควบคุมการแสดงออกของการดื้อยา Methicillin อาศัยยีนควบคุม (Regulatory element) 2 ชนิด คือ *mecRI* และ *mecI* โดยยีนทั้งสองชนิดนี้จะยับยั้งขั้นตอนการ Transcription (Stapleton & Taylor, 2002)

นอกจากนี้ยังมียีนอีกชนิดเรียกว่า ยีน *bla* ยีนชนิดนี้มีตำแหน่งอยู่บนพลาสมิดของ *S. aureus* ประกอบด้วยยีน *blaRI* และ *blaI* ทำหน้าที่เป็นยีนควบคุม (Regulatory gene) และ *blaZ* ทำหน้าที่เป็นยีนโครงสร้างควบคุมการสร้างเอนไซม์ Penicillinase หรือ Beta - Lactamase ซึ่งยีน *bla* นี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแสดงออกของการดื้อยา Methicillin (Methicillin - Resistance phenotype) ใน *S. aureus* ยีนเหล่านี้เมื่อแทรกในบริเวณยีน *mecA* จะสามารถเปลี่ยนการสร้าง PBP2a จากสภาพ Inducible เป็นสภาพ Constitutive ได้ (Fernandez, Marrero, Pique, Castellanos, & Rush, 2004)

ลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งของ MRSA คือ การดื้อยาแบบ Heterogeneous resistance คือ มีเพียงบางเซลล์เท่านั้นที่แสดงลักษณะการดื้อยา Methicillin (1 ใน $10^2 - 10^8$) และการดื้อยาแบบ Homogeneous resistance ซึ่งเซลล์ทุกเซลล์ของ *S. aureus* จะมีการดื้อยาเหมือนกันหมดทุกเซลล์ การดื้อยาในลักษณะนี้ถูกควบคุมโดยยีนที่มีชื่อว่า Auxillary (*aux*) หรือยีน Factor essential for the expression of methicillin resistant (*fem*) ประกอบด้วยยีนโครงสร้าง 4 ชนิด คือ *femA*, *femB* และ *femD* โดยยีน *femA* เป็นยีนที่มีความสำคัญที่สุดในการแสดงออกของการดื้อยา Methicillin ซึ่งทำงานร่วมกับยีน *mecA* ทำให้เกิดการดื้อยา Methicillin ในระดับสูง (Ryffela et al., 1994)

4. ลักษณะการดื้อยาของ Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*

จากรายงานที่ได้กล่าวถึงระดับและกลไกการดื้อยาทำให้จำแนกชนิดของ MRSA ได้ ออกเป็น 3 กลุ่ม

4.1 กลุ่ม True หรือ Intrinsic methicillin resistant *S. aureus* เป็นกลุ่ม MRSA ที่พบได้ บ่อยที่สุดทางคลินิก เชื้อนี้มีการดื้อยา Methicillin ในระดับของ MIC ของยา Methicillin > 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ MIC ดื้อยา Oxacillin $2 - \geq 4$ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และยังสามารถแบ่ง

ออกเป็น 2 กลุ่มย่อยได้แก่ กลุ่มที่มีการแสดงออกของการดื้อยา Methicillin แบบ Heterogeneous resistance และกลุ่มที่มีการแสดงออกแบบ Homogeneous resistance (NCCLS, 2007)

4.2 Borderline methicillin resistant *S. aureus* (BORSA) การดื้อยาแบบนี้เกิดจากเชื้อสายพันธุ์ที่มีการสร้าง Staphylococcal penicillinase ที่ปกติในปริมาณมาก ทำให้สามารถทำลาย Methicillin อย่างช้า ๆ ได้และไม่พบการสร้าง PBP2a ที่ผนังเซลล์ มี MIC ของยา Methicillin 2 – 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ MIC ของ Oxacillin 1-2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร กลไกดังกล่าวนี้ถูกควบคุมโดยยีนบนพลาสมิด (Zaher, Thawadi, & Cimolia, 1997)

4.3 Methicillin intermediate *S. aureus* (MORSA) เกิดจากการที่เชื้อสร้าง Modified PBPs ซึ่งเป็นแบบปกติ ชนิด PBP1 และ PBP2 ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับยาได้น้อยลง MORSA มีค่า MIC ของ Oxacillin 2 - 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (Tomasz et al., 1989)

5. MRSA ที่พบในชุมชน (Community – acquired MRSA)

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ MRSA ในชุมชนคือ การนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล มาก่อน การได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพมาก่อน มีรายงานเกี่ยวกับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของการติดเชื้อ MRSA ที่เกิดขึ้นในชุมชน ในเด็กที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ MRSA จากโรงพยาบาล Chicago Pediatric ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1998 โดยพบว่าความชุกของการติดเชื้อ MRSA ในชุมชนเพิ่มขึ้นจาก 10 ต่อ 100,000 รายในระหว่างปี ค.ศ. 1998 – 1990 เป็น 259 ต่อ 100,000 ราย ในระหว่างปี ค.ศ. 1993-1995 โดย MRSA เหล่านี้จะแตกต่างจาก MRSA ที่พบในโรงพยาบาล โดยที่สายพันธุ์ที่พบในชุมชนที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของ MRSA ยังไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น เช่น Clindamycin Erythromycin, Cotrimoxazole และยาอื่น ๆ ยกเว้นยากลุ่มเบต้าแลคแตม (Panlilio, Culver, & Gaynes, 1992) ซึ่ง MRSA ในกลุ่มนี้จะมี Virulence factor ต่าง ๆ โดยเฉพาะ Panton Valentine leukocidin determinant, Staphylococcal enterotoxin C และ H ซึ่งสามารถทำให้เกิดโรครุนแรงถึงตายได้ แต่จะมีความรุนแรงน้อยกว่า MRSA ที่พบในโรงพยาบาล (นลินี อัสวโกศ, 2547)

6. การแพร่กระจายของ MRSA

การแพร่กระจายของ MRSA มีกลไกสำคัญอยู่ 2 อย่าง ซึ่งกลไกสำคัญที่สุดคือการรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อหรือมีการสร้าง Colonization ของ MRSA เข้าไว้ในโรงพยาบาล โดยที่ผู้ป่วยเหล่านี้เป็นแหล่งเก็บเชื้อ (Reservoir) ส่วนกลไกที่รองลงมาคือการสร้าง Colonization ของบุคลากรภายในโรงพยาบาล (Boyce, Landry, & DuPont, 1981)

วิธีหลักของการแพร่กระจาย MRSA ในโรงพยาบาลคือจากผู้ป่วยที่เป็นแหล่งเก็บเชื้อไปสู่ผู้ป่วยอื่น ๆ ทางมือของบุคลากรในโรงพยาบาล หลังจากได้สัมผัสกับผู้ป่วยที่เป็นแหล่งเก็บเชื้อโดยตรงหรือจับสิ่งของที่ปนเปื้อน (Merlino et al., 1998) การแพร่กระจายของเชื้อทางสิ่งแวดล้อมอาจมีความสำคัญในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยไฟไหม้น้ำร้อนลวก หรือผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตซึ่งมี MRSA ปนเปื้อนอย่างมากในสิ่งแวดล้อม ซึ่งสามารถพบ MRSA ได้จากตำแหน่งต่าง ๆ เช่น พื้น, ผ้าต่าง ๆ, อุปกรณ์ทางการแพทย์ และแผ่นรายงานของผู้ป่วย การแพร่กระจายของเชื้อทางอากาศของ MRSA อาจมีความสำคัญสำหรับผู้ป่วยที่มี Tracheostomy ซึ่งไม่สามารถดูแลเครื่องดูดเสมหะได้ โดยสรุป MRSA มีการแพร่กระจายบ่อยที่สุดโดยมือของบุคลากรของโรงพยาบาล (Boyce, Landry, & DuPont, 1981)

7. การทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MRSA

แม้ว่าทุกเซลล์ของ MRSA จะมีขึ้นที่สามารถแสดงลักษณะคือยากลุ่มเบต้าแลคเตมแต่เซลล์เหล่านี้อาจไม่แสดงลักษณะคือยาทั้งหมด (Homogeneous) โดยพบว่ามีเพียง 1 ใน $10^2 - 10^8$ เซลล์ที่แสดงการคือยา การแสดงลักษณะคือยามีปัจจัยอื่น ๆ มาเกี่ยวข้องคือ Osmolarity อุณหภูมิของการอบ อาหารเลี้ยงเชื้อ ระยะของการเจริญเติบโตของเชื้อ และปัจจัยภายนอกอื่น ๆ (Ryffela et al., 1994) ตัวอย่างเช่น การแสดงลักษณะการคือยาเพิ่มขึ้นหลังการอบที่อุณหภูมิ 30 - 35 องศาเซลเซียส การเติมเกลือโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ในอาหารเลี้ยงเชื้อและใช้เวลาบ่มเขื่อนาน 24 - 48 ชั่วโมง วิธีมาตรฐานที่ใช้ในการทดสอบหา MRSA คือ วิธี Disk diffusion, Agar dilution หรือ Broth microdilution และ Agar screening โดยทำตามวิธีมาตรฐานของ NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards) กำหนดวิธีการทดสอบการคือยา Methicillin ของ Staphylococci ดังนี้

7.1 Disk diffusion บนอาหารเลี้ยงเชื้อ Mueller - Hinton Agar (MHA) และการเตรียม Inoculum โดยตรงจากงานเพาะเชื้อและอบนาน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 30 - 35 องศาเซลเซียส และใช้ Oxacillin disk เนื่องจาก Oxacillin คงทนต่อการเก็บรักษามากกว่ายาอื่น ๆ ในการแยก BORSA ออกจาก Intrinsic MRSA พบว่า BORSA จะมี Inhibition zone ที่แคบมากเมื่อใช้ Penicillin disk ซึ่งแสดงว่ามีการสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสในปริมาณมาก แต่จะมี Inhibition zone กว้างรอบ ๆ disk ที่มีกรด Clavulanic หรือ Sulbactam นอกจากนี้ยังพบว่า BORSA ไม่คือยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ ซึ่งต่างจาก Intrinsic MRSA ที่มักจะคือ Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol และ Aminoglycosides (NCCLS, 1983)

7.2 Broth microdilution เป็นการเจือจางยาจากมากไปน้อยในหลุมของ Microtiterplate แล้วทำให้แห้ง (Lyophilized) มักเป็นชุดสำเร็จรูป เมื่อจะใช้เพียงแค่เตรียมเชื้อให้มีความเข้มข้นตามที่กำหนดในอาหารเหลว แล้วหยดเชื้อลงในทุกหลุม นำไปอบเพาะเชื้อ อ่านผลโดยดูความขุ่นใส หรือใช้เครื่องอัตโนมัติ (NCCLS, 1983)

7.3 Broth macrodilution เป็นการเจือจางยาจากมากไปน้อยในหลอดทดลอง จึงใช้อุปกรณ์และอาหารเลี้ยงเชื้อจำนวนมากกว่า Broth microdilution และต้องมี Standard powder ของยาแต่ละชนิด วิธีนี้สามารถหาค่าปริมาณยาค่ำสุดที่ฆ่าเชื้อได้ (MBC : Minimum Bactericidal Concentration) ได้ด้วย (NCCLS, 1983)

7.4 Agar dilution ในการทดสอบความไวนี้จะต้องเจือจางยาในอาหารเลี้ยงเชื้อแข็ง (Agar) ซึ่งอยู่ในจานอาหารเลี้ยงเชื้อแต่มีข้อจำกัดเช่นเดียวกับ Broth macrodilution ในเรื่อง Standard powder แต่มีข้อดีที่สามารถทำได้กับเชื้อจำนวนมาก ในอาหารเลี้ยงเชื้อชุดเดียวกันและในเวลาเดียวกัน นอกจากนี้ยังสามารถตรวจสอบการฆ่าเชื้อ หรือการปนเปื้อน แต่ไม่สามารถหาค่า MBC ได้ ซึ่งภายหลังจากจะมีบริเวณใสที่ไม่มีเชื้อเจริญขึ้นหรือไม่ วิธีการนี้โดยทั่วไปมักทำทดสอบยาเพียงความเข้มข้นเดียวแล้วดูขนาดบริเวณใสที่เกิดขึ้น เพราะขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณใสพบได้ว่าเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความไวของเชื้อที่ทดสอบ (NCCLS, 1985)

7.5 Agar gradient diffusion (E-test) เป็นแถบยารูปสี่เหลี่ยมผืนผ้าสำเร็จรูปที่มีปริมาณยาความเข้มข้นต่ำถึงสูง วิธีการทำเช่นเดียวกับ Disk diffusion โดยใช้แถบยา (Strip) นี้แทนแผ่น Disk อ่านผลโดยจุดตัดของวงรีที่เชื้อถูกยับยั้งการเจริญกับระดับยาในแถบ วิธีนี้จึงง่าย สะดวก สามารถทำในห้องปฏิบัติการแบคทีเรียทั่วไป เช่นเดียวกับวิธี Disk diffusion แต่ราคาแพง (สุรภิเษกนิกร, 2548) การทดสอบด้วย E-test เพื่อตรวจหาการดื้อยา Methicillin ของ *S. aureus* ได้ผลตรงกับ การตรวจด้วยวิธี Agar dilution และ *mecA* detection (พรพนทิพย์ ฉายากุล, 2540)

ในกรณีที่การทดสอบด้วยวิธี Disk diffusion ได้ผลไม่แน่นอนก็ทดสอบด้วยวิธี Agar dilution หรือ Broth microdilution โดยใช้ MHA หรือ Cationic adjusted MHB ซึ่งเติม NaCl 2% ลงในอาหารเลี้ยงเชื้อด้วย การทดสอบนี้จะตรวจหา Intrinsic MRSA ได้ดี และแยกออกจาก BORSA ได้ด้วยค่า MIC ที่ต่างกัน ค่าจุดตัดความไว (Break point) สำหรับความไวต่อ Methicillin คือ ≤ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และการดื้อยาคือ ≥ 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สำหรับ Oxacillin ใช้ค่า ≤ 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ ≥ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (NCCLS, 2004)

7.6 Oxacillin – salt agar screen ทดสอบโดยใส่เชื้อบน Muller-Hinton agar ที่เติม NaCl 4% และ Oxacillin (4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ถ้ามีเชื้อเจริญหลังการอบที่ 35 องศาเซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง แสดงว่าเชื่อนั้นคือดื้อ Oxacillin (Jayaratne & Rutherford, 1999) โดยปกติแล้ว *S. aureus*

สายพันธุ์ที่เป็น MRSA นั้นจะมีการเจริญช้ากว่า สายพันธุ์ MSSA แต่เจริญได้ดีที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่เติม NaCl (NCCLS, 2004)

7.7 DNA probe ตรวจหาชิ้น *mecA* และ *nuc* มีประโยชน์ในการหา MRSA ในการวิจัย แต่ยังไม่ทราบคุณค่าทางคลินิก การแสดงออกของยีนถูกควบคุมด้วยยีนควบคุม (Regulatory) อื่น ๆ ซึ่งมีผลต่อการทดสอบความไว จึงเป็นไปได้ว่าบางสายพันธุ์ที่มี *mecA* อาจไวต่อ Methicillin และรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์นี้ให้หายได้ด้วยยาในกลุ่มเบต้าแลคแตม (Wielders, Fluit, Brisse, Verhoef, & Schmitz, 2002)

8. โรคติดเชื้อที่เกิดจาก MRSA

บริเวณที่พบการติดเชื้อโดยมี *S. aureus* เป็นสาเหตุ คือ บริเวณผิวหนัง เนื้อเยื่ออ่อน กระดูก ข้อ ปอดและหลอดเลือด ทำให้เกิดความโรครุนแรงและมีอันตรายสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การติดเชื้อในแผลผ่าตัด แผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกและแผลอื่น ๆ นอกจากนี้การใช้สายสวนหลอดเลือดและสิ่งแปลกปลอม เช่น Central line, Central nervous system shunt, Pace maker, Peritoneal dialysis catheter และลิ้นหัวใจเทียม การติดเชื้อที่ปอดอาจเกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยพบการติดเชื้อ MRSA สามารถแบ่งได้ดังนี้ (Harbarth, Rotschmann, Sudre, & Pittet, 1999)

8.1 โรคติดเชื้อในกระแสเลือด (Bacteremia) พบว่าทำให้มีอัตราการตายที่สูงโดยพบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มีโรคเดิมที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ ระบบประสาท หรือระบบการหายใจ ซึ่งอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยเชื้อ *S. aureus* สูงร้อยละ 11-53 (Harbarth, Rotschmann, Sudre, & Pittet, 1999)

8.2 โรคลิ้นหัวใจอักเสบ (Endocarditis) การเกิดโรคลิ้นหัวใจอักเสบจาก *S. aureus* พบว่ามีอัตราเพิ่มสูงขึ้น ร้อยละ 25-35 ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ฉีดยาเสพติดเข้าทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียม และผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล โดยในผู้ที่ฉีดยาเสพติดเข้าหลอดเลือดดำ มักมีลิ้นหัวใจอักเสบของห้องหัวใจซีกขวา ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุน้อย ส่วนใหญ่ไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติมาก่อน และมีอัตราตายต่ำ ส่วนรายที่ไม่ได้ ฉีดยาเสพติดมักเกิดลิ้นหัวใจอักเสบเป็นกับห้องหัวใจซีกซ้าย เป็นผู้ป่วยสูงอายุ มักมีลิ้นหัวใจชำรุดเดิม (Fowler, Sanders, & Kong, 1999)

8.3 โรคติดเชื้อชนิดแพร่กระจาย (Metastatic infection) พบการแพร่กระจายในตำแหน่งเฉพาะ เช่น กระดูก ข้อ ไต และปอด การอักเสบเป็นหนองที่ตำแหน่งเหล่านี้เป็นแหล่งที่ทำให้เกิดการติดเชื้อกลับซ้ำ (Recurrent infection; Fowler, Sanders, & Kong, 1999)

8.4 โรคปอดอักเสบ ผู้ป่วยที่มีอาการปอดอักเสบที่เกิดในชุมชนพบได้ร้อยละ 1 – 10 ซึ่งเกิดจาก *S. aureus* และเพิ่มสูงเป็นร้อยละ 16 ในผู้ป่วยปอดอักเสบที่ติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งลักษณะอาการและการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกของปอดอักเสบจาก *S. aureus* พบว่าไม่มีความแตกต่างจากปอดอักเสบจากแบคทีเรียชนิดอื่นแต่โรคปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อโดย *S. aureus* มีอันตรายและอัตราการตายสูงกว่า (พรหมทิพย์ ฉายากุล, 2540)

9. การใช้ยารักษาโรคติดเชื้อ MRSA

ยาที่นำมารักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่ใช้รักษาในประเทศไทยได้ผลดีคือ Glycopeptides, Fusidic acid, Fosfomycin, Fluoroquinolone, Trimethoprim-sulfamethoxazole และ Linezolid (Bema & Williams, 1984)

9.1 ยาด้านเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มไกลโคเปปไทด์ (Glycopeptides) ปัจจุบันมีการใช้ยู่ 2 ชนิด คือ Vancomycin และ Teicoplanin

9.1.1 ยาแวนโคไมซิน (Vancomycin) เป็นยามาตรฐานสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่รุนแรง ได้มีการนำ Vancomycin มาใช้นานกว่า 40 ปีแล้ว แต่ยานี้ยังเป็นยาที่ใช้กันน้อยจนกระทั่งมีปัญหาการติดเชื้อ MRSA ขึ้น ตั้งแต่ปี ค.ศ.1982 เป็นต้นมาจึงมีการใช้ยานี้มากขึ้น การใช้ Vancomycin รักษาโรคติดเชื้อ MRSA ยาออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยการยับยั้งการสร้าง Peptidoglycan โดยจะจับกับส่วน D-alanine-Dalanine ที่ปลายสาย Pentapeptide ซึ่งเป็นส่วนประกอบของโครงสร้างต้นคัมเนิดของ Peptidoglycan ทำให้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Transglycosylase ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการใช้ยาในกลุ่ม Penicillinase – resistant penicillin ข้อเสียของยา Vancomycin คือมีความเป็นพิษต่อหูและไต ซึ่งขนาดของยา Vancomycin ที่ใช้ทั่วไปคือ 750 – 1,000 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงอายุ น้ำหนัก เพื่อการคำนวณขนาดของยา (Bema & Williams, 1984)

9.1.2 ยาเทโคoplanin (Teicoplanin) เป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก รวมทั้ง MRSA ที่รุนแรงได้ผลใกล้เคียงกับ Vancomycin กลไกการออกฤทธิ์ของ Teicoplanin เหมือนกับ Vancomycin คือ ยับยั้งกระบวนการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียโดยจับกับ Terminal D-ala-D-sequence ของ Peptide ในการสร้าง Peptidoglycan มีฤทธิ์ฆ่า *S. aureus* ได้น้อยกว่า Vancomycin และออกฤทธิ์ฆ่า Coagulase-negative staphylococci (CNS) เท่าเทียมกับ Vancomycin และเนื่องจาก Teicoplanin และ Vancomycin มีกลไกในการออกฤทธิ์เหมือนกันดังนั้น เชื้อที่ดื้อต่อ Vancomycin ก็จะดื้อต่อ Teicoplanin ด้วย (Lowy, 2003)

9.2 กรดฟูสิดิก (Fusidic acid) เป็นยาในกลุ่มฟูสิดีน (Fusidane) มีฤทธิ์แคบครอบคลุมเฉพาะแบคทีเรียแกรมบวกคือ *S. aureus* รวมทั้ง MRSA ด้วย ยานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียและมีฤทธิ์เป็นเพียงการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียเท่านั้น (Bacteriostatic) แต่ที่ความเข้มข้นสูงยาอาจออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (Bactericide) ได้ ไม่มีการดื้อยาข้ามกลุ่มกับยาในกลุ่มอื่น ๆ Fusidic acid มีทั้งในรูปแบบฉีดและยาทา ข้อเสียของ Fusidic acid คือ จับกับโปรตีนสูง (ร้อยละ 95 – 97) และเกิดการดื้อยาในระหว่างการรักษา จึงต้องใช้ร่วมกับยาตัวอื่นเสมอ เช่น Gentamicin, Rifampin และ Vancomycin เป็นต้น เมื่อใช้ Fusidic acid ร่วมกับยาดังกล่าวสามารถใช้รักษาโรคติดเชื้อจาก MRSA ได้ (นลินี อัสวโภก, 2547)

9.3 ยาฟอสโฟมายซิน (Fosfomycin) เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อและจัดอยู่ในกลุ่มกรดฟอสโฟนิก (Phosphonic acid) โดยการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ในระยะแรกของแบคทีเรียซึ่งต่างจากกลุ่มเบต้าแลคแทมซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งในขั้นตอนสุดท้าย ดังนั้น Fosfomycin จึงไม่มีการดื้อยาข้ามกลุ่มกับยาในกลุ่มเบต้าแลคแทม และยาในกลุ่มอื่น ๆ ยา Fosfomycin มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมาและละลายน้ำได้ดีสามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี (พรรณทิพย์ ฉายากุล, 2540) ซึ่งในประเทศไทยเชื้อ MRSA ประมาณร้อยละ 70–80 ไวต่อยานี้ เป็นยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 20–40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง การรักษาการติดเชื้อ MRSA ควรใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น (เช่น Rifampicin ขนาด 300 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง) เพื่อหวังผลการเสริมฤทธิ์และที่สำคัญคือการป้องกันการดื้อยา Fosfomycin โดย MRSA (Lowy, 2003)

9.4 ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนส์ (Fluoroquinolone) ยา Ciprofloxacin, Ofloxacin และ Pefloxacin มีประสิทธิภาพดีปานกลางต่อ *S. aureus* (ทั้ง MSSA และ MRSA) โดยมีค่า MIC 0.5–1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร แต่ปัญหาที่พบในการใช้ฟลูออโรควิโนโลนส์ในการรักษาการติดเชื้อของ *S. aureus* ที่รุนแรงคือ เชื้อจะดื้อต่อยาในกลุ่มนี้ได้ง่าย จึงไม่ควรใช้เป็นยาการรักษาเพียงตัวเดียวสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* เนื่องจากเชื้ออาจเกิดการดื้อยาในระหว่างการรักษาได้ ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้ควรให้ใช้ร่วมกับยา Rifampin หรือยาตัวอื่นเสมอ (พรรณทิพย์ ฉายากุล, 2540)

9.5 ยาไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอกซาโซล (Trimethoprim-Sulfamethoxazole, TMP-SMX) มีรายงานการใช้ยา TMP-SMX ในการรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ที่รุนแรง เช่น โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบและลิ้นหัวใจอักเสบเนื่องจากยานี้สามารถซึมผ่านเข้าสู่ไขสันหลังได้ดี (Lowy, 2003)

9.6 ยาไลน์โซลิด (Linezolid) เป็นยาในกลุ่ม Oxazolidinones มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาในกลุ่มเบต้าแลคแทมและไกลโคเพปไทด์ ยานี้มีฤทธิ์ต่อเชื้อ MRSA ทุกสายพันธุ์ รวมทั้งสายพันธุ์ของ *S. aureus* ประเภท Vancomycin - Heteroresistant *S. aureus* ยานี้มีทั้งฉีดเข้า

หลอดเลือดดำและยารับประทาน โดยยารับประทานจะถูกดูดซึมได้ทั้งหมด ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้คือทำให้เกิดเลือดคลั่งโดยมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยานานเกิน 2 สัปดาห์ และเมื่อหยุดยาจำนวนเกล็ดเลือดก็จะเพิ่มขึ้นจนปกติได้ (Lowy, 2003)

10. รายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา

ศิริรัตน์ ลิ้มปัทสสร (2536) ได้ทำการศึกษาระบาดวิทยาของ MSSA และ MRSA จากโรงพยาบาล 3 แห่งในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทรา ตั้งแต่เดือนมิถุนายน ถึง เดือนกันยายน ปี พ.ศ. 2536 จากจำนวนสิ่งส่งตรวจจำนวน 214 ตัวอย่าง พบ MSSA จำนวน 29 ตัวอย่าง (13.55%) และพบ MRSA จำนวน 13 ตัวอย่าง (44.80%) เมื่อทดสอบแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพพบว่า MSSA คีด้อยยา Penicillin G สูงสุด (96.60%) รองลงมาคือ Ampicillin (93.10%) แต่ไวต่อยา Trimethoprim – sulfamethoxazole สูงสุด (79.30%) ส่วน MRSA ทุกสายพันธุ์คีด้อยยา Penicillin G และ Oxacillin และไวต่อยา Trimethoprim – Sulfamethoxazole สูงสุด (69.30%) ดังนั้นทำให้สามารถสรุปได้ว่า MSSA และ MRSA มีการคีด้อยยาในกลุ่มเบต้าแลคเตมเพิ่มขึ้น

สุนิสา แก้วหนูขวัญ (2537) ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของ MSSA และ MRSA ในโรงพยาบาลชลบุรีและโรงพยาบาล สมเด็จพระศรีราชา จังหวัดชลบุรี ตั้งแต่เดือนตุลาคม ปี พ.ศ. 2536 ถึงเดือนพฤษภาคม ปี พ.ศ. 2537 รวมระยะเวลาทั้งสิ้น 8 เดือน จากสิ่งส่งตรวจจำนวน 317 ตัวอย่าง พบ MSSA จำนวน 7 ตัวอย่าง (2.20%) และพบ MRSA จำนวน 5 ตัวอย่าง (71.43%) จากการศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพพบว่า MSSA คีด้อยยา Penicillin G และ Clindamycin ส่วน MRSA ทุกสายพันธุ์คีด้อยยา Oxacillin, Ampicillin, Clindamycin และ Penicillin G แต่ทั้ง MSSA และ MRSA ทุกสายพันธุ์ไวต่อ Cefotaxim และ Ciprofloxacin มากที่สุด จากการศึกษาทำให้พบว่า MSSA มีการคีด้อยยาในกลุ่มเบต้าแลคเตมในบางชนิด แต่ใน MRSA พบว่ามีการคีด้อยยาในกลุ่มเบต้าแลคเตมทั้งหมด

นิรมล วิทิตภักธภาคย์ (2541) ได้ทำการศึกษาการติดเชื้อจาก MRSA ในวชิรพยาบาลพบว่าอัตราการพบเชื้อ MRSA เพิ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2537 2538 และ 2539 จาก 26.50% เป็น 34.57% และ 38.74% ตามลำดับ โดยสิ่งส่งตรวจที่พบ MRSA มาก ได้แก่ แผล หนอง และระบบทางเดินหายใจพบประมาณ 30 – 40% ของทั้ง 3 ปี และผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ทำให้ทราบว่า MRSA ยังคงมีความไวต่อ Vancomycin สูงมากกว่า 95.00% ในทั้ง 3 ปี ที่ทำการศึกษายาที่มีความไวปานกลาง ได้แก่ Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Netilmicin และ Chloramphenicol

วาริสา ศิริประทุม (2543) ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของ MRSA ในบุคลากรของโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา โดยเก็บสิ่งส่งตรวจจากช่องจมูก (Nasal swab) โดยการสุมเก็บตัวอย่างและอาศัยความสนใจของบุคลากรแต่ละแผนกจำนวน 18 แผนก รวมจำนวนสิ่งส่งตรวจทั้งหมด 208 ราย นำมาเพาะเชื้อและตรวจหา MRSA ทำการทดสอบความไวต่อยา Oxacillin 1 ไมโครกรัม/ดิสก์ โดยวิธี Disk diffusion และทดสอบยืนยันด้วยการเพาะเชื้อบน Mueller-Hinton Agar ที่มีความเข้มข้นของ NaCl 4% และ Oxacillin 6 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งแผนกที่พบ MRSA มากที่สุดได้แก่ แผนกศัลยกรรมชาย โดยพบ MSSA จำนวน 4 สายพันธุ์ (1.92%) และพบว่าเป็น MRSA จำนวน 3 สายพันธุ์ (75.00%) ส่วนในแผนกที่ไม่พบ MRSA คือ แผนกสูติกรรมพิเศษและสูติกรรมสามัญ

จุฑามณี พูลสวัสดิ์ และมณฑล เสือคณานิชกุล (2547) ได้ศึกษาตรวจหาเชื้อ MRSA จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลชุมพรเขตอุดมศักดิ์ จังหวัดชุมพร โดยการเก็บตัวอย่าง และแยกเชื้อจากผู้ป่วยจำนวน 10 คน รวม 30 ตัวอย่าง พบเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (16.60%) และจากการศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า MRSA คือต่อยา Nalidixic acid ขณะที่ MSSA ทั้งหมดคือยาในกลุ่ม Penicillin เช่น Oxacillin, Ampicillin และยา กลุ่มอื่น ๆ เช่น Nalidixic acid, Gentamicin, Erythromycin, Tetracycline และ Trimetroprim

Murakami, Minamide, Wada, Etuo, Hiroshi, and Sachihiko (1991) ศึกษาการตรวจหา Methicillin resistant Staphylococci โดยใช้วิธี PCR โดยเพิ่มขนาดยีน *mecA* ขนาด 533 bp โดยเปรียบเทียบกับวิธี Broth microdilution เพื่อหา MIC สำหรับ MSSA จำนวน 210 สายพันธุ์ และ MRSA จำนวน 110 สายพันธุ์ พบว่า MSSA 99 สายพันธุ์ (47.14%) ตรวจไม่พบยีน *mecA* และยังพบว่าจาก MSSA จำนวน 111 สายพันธุ์ (52.86%) ที่ตรวจพบยีน *mecA* พบว่ามี 3% มีความไวต่อยากลุ่มเบต้าแลคเตม ซึ่งอาจเกิดจากการปนเปื้อนในระหว่างการเตรียมดีเอ็นเอแม่แบบ และขึ้นอยู่กับความหลากหลายของ Methicillin resistance ซึ่งจะพบได้น้อยมาก ส่วนใน MRSA ทุกสายพันธุ์สามารถตรวจพบยีน *mecA* ได้ 108 สายพันธุ์

Guilarde, Turchi, Martelli, and Primo (1996) ทำการศึกษาเพื่อประเมินการติดเชื้อ MSSA ในกระแสเลือดและปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิต โดยนำข้อมูลทางการแพทย์ของกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลแถบตะวันตกของประเทศบราซิล ระหว่างเดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2000 ถึง เดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2001 มาเป็นแนวทางการศึกษา พบว่าจากผู้ป่วยจำนวน 111 คน ที่ระบุว่าติดเชื้อ MSSA ในกระแสเลือด (5.00%) พบ การติดเชื้อในโรงพยาบาล 83.80% และการติดเชื้อ MRSA 60.20% ผู้ป่วยที่ติดเชื้อและเสียชีวิตพบ 35.10% ซึ่งสาเหตุของการเสียชีวิตคือ การติดเชื้อซ้ำ

รุนแรง และการไม่ได้รับการรักษาที่เพียงพอ การลดอัตราการเสียชีวิต ทำได้โดยได้รับการวินิจฉัยและรับการรักษาอย่างรวดเร็ว

Araj, Talhouk, Simaan, and Maasad (1998) ได้ทำการศึกษาวิธีการตรวจหา MRSA โดยวิธีมาตรฐาน กับวิธีทางโมเลกุล ซึ่งในการศึกษานี้จะใช้การตรวจหา *mecA* เปรียบเทียบกับการใช้ Oxacillin disk diffusion 1 ไมโครกรัม และ วิธี Epsilonometer test (E – test) สำหรับการหาค่า MICs โดยนำ MRSA จำนวน 31 สายพันธุ์ นำมาทดสอบ พบว่าสามารถตรวจหา *mecA* ได้ใน MRSA 13 สายพันธุ์ (42.00%) เมื่อเปรียบเทียบผลการหา *mecA* กับการหาค่า MICs พบว่ามี 7 จาก 8 สายพันธุ์ (87.50%) ที่มีค่า MICs ≥ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, 3 จาก 14 สายพันธุ์ (21.00%) มีค่า MICs 2–4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 3 จาก 9 สายพันธุ์ (33.00%) ที่มีค่า MICs < 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งจากการทดลองเห็นได้ว่าควรใช้ทั้ง 2 วิธีร่วมกันในการตรวจหา MRSA เพื่อให้ได้ผลการตรวจสอบมีความแม่นยำ

Almer et al. (2002) ทำการศึกษาการติดเชื้อ Community – Acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* ซึ่งตรวจพบมากขึ้น ตั้งแต่มีการเริ่มการเก็บข้อมูลของการติดเชื้อภายในโรงพยาบาลของ MRSA โดยมีจุดประสงค์ในการรวบรวมแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ และกลไกในการดื้อยาเพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษา โดยทำการแยกเชื้อจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ จาก MSSA จำนวน 465 สายพันธุ์ สามารถจำแนกได้ MRSA จำนวน 43 สายพันธุ์ (9.25%) ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพพบว่า MRSA มีความไวต่อยา Vancomycin (100.00%), Gentamicin (86.00%), Clindamycin (39.00%), Quinolones (49.00%) และ Erythromycin (12.00%) จากจำนวน MRSA ทั้งหมดพบว่ามีลักษณะ phenotype แบบ MLS Constitutive และพบยีน *ermA* ซึ่งพบมากกว่าลักษณะ phenotype แบบ MLS inducible และพบยีน *ermC* โดยที่ไม่พบยีน *ermB* และ *mrsA* ใน MRSA ทุกสายพันธุ์ และใน MRSA สายพันธุ์ที่ดื้อยา Ciprofloxacin พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนใน *GyrA* และ *GrIA* ซึ่งความสัมพันธ์ของ MRSA ทราบได้โดยการทดสอบ Ribotyping ซึ่งผลของการทดสอบ MRSA ซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจพบว่าแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ และกลไกการดื้อยามีความใกล้เคียงกันกับ MRSA ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล

Kerttula, Lyytilainen, Salmenlinna, and Vuopio (2004) ทำการศึกษา MRSA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 – 2002 ที่เมือง Helsinki ประเทศฟินแลนด์ พบว่าจำนวนตัวอย่าง 1,718 ตัวอย่าง แบ่งเป็น เลือด 1.90%, ปัสสาวะ 4.60% และอื่น ๆ 93.50% โดยช่วงอายุที่พบ MRSA จะเฉลี่ยอยู่ที่ 65 ปี และพบว่าเป็นผู้ชาย 49.00% โดยพบว่าเป็นปี ค.ศ. 1997 พบ MRSA 0.23% และในปี ค.ศ. 2002 พบ

1.15% โดยโรงพยาบาลที่อยู่ในเขตเมือง Helsinki ซึ่งช่วงอายุที่พบประมาณ ≥ 65 ปี ส่วนโรงพยาบาลในเขตนอกเมือง Helsinki มีอัตราการเพิ่มขึ้นจาก 31.00% เป็น 63.00%

Mouna et al. (2005) ทำการศึกษาลักษณะของ Community – Acquired *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) เป็นการติดเชื้อที่เป็นปัญหาโดยเฉพาะการสร้างสารพิษโดยจะทำการศึกษาลักษณะ Phenotype และ Genotype ใน MRSA 72 สายพันธุ์จากชาวตูนิเซีย (Tunisian) และทำการดื้อยาแบบหลายชนิดและตรวจหาขึ้นโดยวิธี Multiplex PCR และตรวจพบยีน Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) type IV และ type IVA ใน 66 สายพันธุ์ และตรวจพบเอนไซม์ Pantone – Valentine leukocidin และ พบยีน *lukE* – *lukD* ซึ่งผลิต Leukotoxin พบมาก (92.4%) และพบยีนแกรมมาอีโมไลซิน ใน MRSA จำนวน 2 สายพันธุ์ และมีเพียง 1 สายพันธุ์ ที่มีการแสดงออกของ Exfoliatin A มีการตรวจพบยีน *fmbA* ใน 12 สายพันธุ์, *fmbB* ใน 2 สายพันธุ์ และพบทั้ง 2 ยีนใน 2 สายพันธุ์

Brown and Ngeno (2006) ศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพจาก MSSA ที่คัดแยกจากผู้ป่วยนอกจากโรงพยาบาลในประเทศ Southern Jamaica โดยศึกษาจาก MSSA ที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคเตมจำนวน 80 สายพันธุ์ ทำการทดสอบโดยวิธี Disk diffusion พบว่าจากสิ่งส่งตรวจพบลักษณะการดื้อยาหลายกลุ่มในสิ่งส่งตรวจประเภท ปัสสาวะ และ ช่องคลอด โดยพบเป็น MRSA จากโรงพยาบาล (46%) เมื่อศึกษาลักษณะแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า MRSA มีลักษณะการดื้อต่อยาหลายกลุ่มและไม่พบ MRSA ที่ดื้อต่อยา Vancomycin ยกเว้น ยา Penicillin G และยา Trimethoprin-sulfamethoxazole ส่วนในสายพันธุ์ MSSA พบลักษณะแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพในลักษณะที่คล้ายกัน

Fusun et al. (2007) ศึกษาวิธีตรวจหา Methicillin resistance โดยวิธี Cefoxitin disk diffusion และ วิธี Latex agglutination พบว่าจากการทำ PCR จาก MRSA จำนวน 60 สายพันธุ์ พบยีน *mecA* และ *femA* และการตรวจโดยวิธี Latex agglutination Penicillin binding protien2a พบว่าตรวจไม่พบ 7 สายพันธุ์ และนอกจากนี้ยังพบว่า MRSA 15 สายพันธุ์ตรวจพบยีน *femB* และใน MRSA 28 สายพันธุ์ ตรวจพบยีน *femX* ทำให้พบว่า Methicillin resistance ใน Staphylococci ที่พบยีน *mecA* ซึ่งเป็นรหัสของ Penicillin binding protien2a ซึ่งในบางโครโมโซมจะมี factor อื่น ๆ เช่น *femA* และ *femB* ซึ่งสามารถส่งเสริมการดื้อยา Methicillin resistance ซึ่งในการศึกษารังนี้ พบว่าการตรวจหาโดยวิธี Latex agglutination มีความน่าเชื่อถือน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี PCR และวิธี Cefoxitin disk diffusion และจากการทดลองพบว่ายีน *femA* มีความสัมพันธ์ต่อ Methicillin resistance มากกว่า ยีน *femB* และ *femX*

259451

๐
๖๑๔-๔
๑๑๖๗๕