

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการทดลอง

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาระบาดวิทยาของ *S. aureus* จำนวน 400 ไอโซเลต จาก 3 โรงพยาบาล ในช่วงเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2550 โดยแบ่งเป็นโรงพยาบาลที่ 1 คือ โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา จังหวัดชลบุรี โดยพบ *S. aureus* จำนวน 51 ไอโซเลต โดยแบ่งเป็น MSSA จำนวน 32 ไอโซเลต (62.50%) และตรวจพบ MRSA จำนวน 19 ไอโซเลต (37.50%) โรงพยาบาล ที่ 2 คือ โรงพยาบาลชลบุรี พบ *S. aureus* จำนวน 188 ไอโซเลต แบ่งเป็น MSSA จำนวน 104 ไอโซเลต (55.32%) และพบ MRSA 84 ไอโซเลต (44.68%) และโรงพยาบาลที่ 3 คือ โรงพยาบาลฉะเชิงเทรา โดยพบ *S. aureus* จำนวน 161 ไอโซเลต แบ่งเป็น MSSA จำนวน 114 ไอโซเลต (70.81%) และพบ MRSA จำนวน 47 ไอโซเลต (29.19%) โดยสิ่งส่งตรวจที่พบจากทั้ง 3 โรงพยาบาล พบ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุดสอดคล้องกันทั้ง 3 โรงพยาบาล เมื่อรวมกันทั้ง 3 โรงพยาบาล พบ MSSA จำนวน 250 ไอโซเลต (62.50%) และ MRSA จำนวน 150 ไอโซเลต (37.50%) เมื่อเทียบกับรายงานเมื่อ 10 ปีที่ผ่านมา พบว่ามีอัตราการพบ MSSA เพิ่มขึ้น 48.95% แต่อัตราการพบ MRSA ลดลง 7.30%

จากการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MSSA และ MRSA ในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทรา พบว่าในกลุ่ม MSSA มีความไวต่อยาต้านจุลชีพเกือบทุกชนิดยกเว้นยา Penicillin G และ Ampicillin และ MRSA คือต่อยาต้านจุลชีพเกือบทุกชนิดยกเว้นยา Chloramphenicol (94.00%) นอกจากนี้ทั้ง MSSA และ MRSA ไม่พบการดื้อต่อยา Vancomycin เหมือนกันทั้ง 3 โรงพยาบาล

เมื่อทดสอบความเข้มข้นของ Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ด้วยวิธี Agar dilution, การผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสและการหาขึ้น *mecA* โดยวิธี PCR ในกลุ่ม MRSA พบว่า MRSA ส่วนใหญ่ (89.33%) มีค่า MICs ≥ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร นอกนั้นจะมีค่า MICs < 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (10.67%) และ MRSA ที่มีค่า MICs ≥ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 122 ไอโซเลต (81.33%) ซึ่งสามารถผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส รวมทั้งพบว่ามีขึ้น *mecA* จำนวน 56 ไอโซเลต (37.33%) ดังนั้นสรุปได้ว่า MRSA ส่วนใหญ่ที่พบในการศึกษาครั้งนี้มีการดื้อยาค่อนข้างสูงด้วยกลไกการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีขึ้น *mecA* เพียงบางส่วนเท่านั้น อาจเป็นไปได้ว่าใน MRSA ที่ตรวจไม่พบขึ้น *mecA* อาจมีกลไกอื่น ๆ ที่ทำให้ดื้อยา ดังนั้น

ในศึกษาครั้งนี้พบว่า การทดสอบค่า MICs น่าจะมีประโยชน์มากที่สุดต่อการประเมินการดื้อยาของ *S. aureus*

อภิปรายผลการทดลอง

1. ระบาดวิทยาของ *S. aureus* ในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทรา

จากการศึกษาอุบัติการณ์ของ *S. aureus* ในจังหวัดชลบุรี และ จังหวัดฉะเชิงเทรา จำนวน 400 ไอโซเลต พบอุบัติการณ์ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุด ซึ่งในทั้ง 2 จังหวัด พบอุบัติการณ์ของ *S. aureus* ในทิศทางเดียวกัน สอดคล้องกับรายงานในประเทศไทยที่พบการติดเชื้อ MRSA ในวชิรพยาบาล ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2537 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2539 โดยพบว่ามี การติดเชื้อ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุด (นิรมล วิทิตภักธภาคย์, 2539) และ จากการศึกษการเฝ้าระวังการดื้อยาของ *S. aureus* ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2546 ถึงเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2547 พบ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุดเช่นกัน (ประภาวดี ดิษยาธิคม, สมใจ ไผ่สมบูรณ์, สุชาดา แซ่ซือ และวชิราภรณ์ พริ้นเพริยง, 2547) และมีรายงาน การศึกษาอุบัติการณ์ของ MRSA ในโรงพยาบาลต่าง ๆ ในต่างประเทศ โดยในประเทศไทย ได้ศึกษาตั้งแต่ พ.ศ. 2542 ถึง พ.ศ. 2543 พบ *S. aureus* จำนวน 250 ไอโซเลต โดยพบในสิ่งส่งตรวจ ประเภทหนองมากที่สุด (Petinaki et al., 2001) และการศึกษาการติดเชื้อ *S. aureus* จากผู้ป่วยใน ประเทศสโลเวเนีย พบว่ามีการติดเชื้อในหนองมากที่สุดเช่นเดียวกัน ดังนั้นการที่พบอุบัติการณ์ ของ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมาก อาจเนื่องมาจาก *S. aureus* เป็นเชื้อที่พบได้ตาม ผิวหนังและก่อให้เกิดโรคบริเวณผิวหนังเป็นสาเหตุของฝี หนอง ในบาดแผลต่าง ๆ และพบได้มาก ในโรงพยาบาล (Muller & Gubina, 2004)

อย่างไรก็ตามยังมีรายงานการพบอุบัติการณ์ของ *S. aureus* ที่พบในสิ่งส่งตรวจที่ไม่ใช่ หนอง เช่น รายงานการศึกษาในประเทศจาไมกา ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2548 ซึ่งไม่พบอุบัติการณ์ของ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองดังรายงานข้างต้น แต่ พบ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจประเภทปัสสาวะและช่องคลอดมากที่สุด การที่พบในปัสสาวะมาก ที่สุดจากการศึกษานี้ อาจเป็นผลมาจากผู้ป่วยต้องใส่สายสวนท่อปัสสาวะและมีผู้ป่วยที่มีการปนเปื้อน *S. aureus* จากผิวหนัง เนื่องมาจากการคลอดบุตร (Brown & Ngeno, 2007)

จากอุบัติการณ์ของ *S. aureus* ในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทรา ในการศึกษาครั้งนี้ สามารถแบ่ง *S. aureus* ออกได้เป็น 2 ประเภทคือ MSSA และ MRSA โดยในทั้ง 3 โรงพยาบาลที่ ทำการศึกษาจะพบจำนวน MSSA มากกว่า MRSA ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาระบาดของ MRSA จากโรงพยาบาลในประเทศสวิตเซอร์แลนด์และโตแบโก โดยพบอัตราส่วนของ MSSA มากกว่า

MRSA จาก *S. aureus* 1,912 ไอโซเลต ซึ่งแบ่งเป็น MSSA จำนวน 1,668 ไอโซเลต (87.23%) และ MRSA จำนวน 244 ไอโซเลต (12.77%; Akpaka, Kisson, Rutherford, Swanaton, and Jayaratne, 2007) และการศึกษา *S. aureus* 250 ไอโซเลต จากโรงพยาบาลในประเทศกรีซ พบ MSSA จำนวน 215 ไอโซเลต (86.00%) และ MRSA จำนวน 35 ไอโซเลต (14.00%; Petinaki et al., 2001) แต่แตกต่างจาก Nikbakht, Nahaei, Akhi, Asgharzadeh, and Nikvash (2008) ได้ศึกษาลักษณะ Fingerprinting ของ *S. aureus* โดยศึกษา *S. aureus* จำนวน 46 ไอโซเลต ที่แยกได้จากผู้ป่วยและบุคลากรในโรงพยาบาลที่ประเทศอิหร่าน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น MSSA 31.00% และ MRSA 69.00% นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะ Randomly Amplified Polymorphic DNAs (RAPD) และแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MRSA ที่แยกได้จากผู้ป่วยและบุคลากรจากแผนกต่าง ๆ ในโรงพยาบาลมีลักษณะคล้ายกัน (95.00%) ซึ่งเกิดจากการติดต่อจากผู้ป่วยไปสู่ผู้ป่วยเอง และจากผู้ป่วยไปยังบุคลากรที่สัมผัสกับผู้ป่วยในโรงพยาบาลทำให้มีการแพร่กระจายของ MRSA จึงพบอัตราของ MRSA ที่สูงในโรงพยาบาลที่ประเทศอิหร่าน

ความแตกต่างของความรุนแรงในการก่อโรคของ MSSA และ MRSA พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน แต่จากการศึกษาลักษณะผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดพบว่าอัตราตายจากการติดเชื้อ MRSA มากกว่าการติดเชื้อ MSSA เนื่องจาก MRSA ตื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด ซึ่งทำให้ยาที่ใช้ในการรักษาไม่ได้ผล หรืออาจเกิดจากเวลานานในการยืนยัน MRSA ทำให้ได้รับการรักษาค่อยๆ เกิดความล่าช้า การเสียชีวิตของผู้ที่ติดเชื้อในกระแสเลือดโดย MSSA และ MRSA ขึ้นอยู่กับ Host factor ได้แก่ อายุ ลักษณะของโรค ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล โดยพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากที่มีการติดเชื้อ MRSA และ MSSA ที่เข้ารับการรักษในแผนกผู้ป่วยหนักจะมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และลักษณะของการติดเชื้อซึ่งมีการแพร่กระจายจากบริเวณแรกของการติดเชื้อไปสู่บริเวณอื่นๆ ซึ่งการติดเชื้อในลักษณะนี้จะทำให้มีอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้น นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (McIzner et al., 2003)

2. การเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของ *S. aureus* (MSSA, MRSA) ของโรงพยาบาลในจังหวัดชลบุรี และฉะเชิงเทรา ปี พ.ศ. 2550 กับปี พ.ศ. 2536

การศึกษาลักษณะของ *S. aureus* ในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทรา ในการศึกษาครั้งนี้พบ *S. aureus* จากสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุด รองลงมาคือเสมหะ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับปี พ.ศ. 2536 พบอุบัติการณ์ของ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจจากช่องคลอดมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบเปอร์เซ็นต์ของ MSSA มากกว่า MRSA จากสิ่งส่งตรวจประเภทหนองและปัสสาวะ ซึ่งไม่แตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้ เมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม MRSA นั้นในโรงพยาบาล

สมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา พบกลุ่มในสิ่งส่งตรวจประเภทเสมหะมากที่สุด โรงพยาบาลชลบุรีพบในสิ่งส่งตรวจที่เป็นของเหลวมากที่สุด และโรงพยาบาลฉะเชิงเทราพบในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุด ซึ่งแตกต่างจากในปี พ.ศ. 2536 ที่พบ MRSA ในสิ่งส่งตรวจที่มาจากช่องคลอดมากที่สุด (45.45%) ในขณะที่พบ MRSA ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองเพียง 2.38% (ศิริรัตน์ ลิ้มปัทสสร, 2536)

ส่วน MSSA ในโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชาในการศึกษารั้งนี้พบในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุด โรงพยาบาลชลบุรี พบในปัสสาวะมากที่สุด และโรงพยาบาลฉะเชิงเทราพบในสิ่งส่งตรวจประเภทสิ่งส่งตรวจที่เป็นของเหลวมากที่สุด แตกต่างจากในปี พ.ศ. 2536 พบในสิ่งส่งตรวจประเภทช่องคลอด หนอง และเสมหะมากที่สุด ในการพบ MSSA ในช่องคลอดอาจเนื่องมาจากการคลอดบุตรหรืออาจมีการปนเปื้อนจากผิวหนัง (Brown & Ngeno, 2007)

ซึ่งอัตราการพบ MRSA ในปี พ.ศ. 2536 ที่พบ 44.80% แต่ในการศึกษารั้งนี้พบว่ามีอัตราลดลง เป็น 37.50% สอดคล้องกับการศึกษาการเฝ้าระวังของ MSSA และ MRSA ของโรงพยาบาลในประเทศออสเตรเลีย ทำการศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 ถึงปี พ.ศ. 2546 ทำการสำรวจเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่าในปี พ.ศ. 2543 ซึ่งจำนวนที่พบ MRSA จาก *S. aureus* จากปี พ.ศ. 2543 พบ 16.00% ลดลงเหลือ 8.00% ในปี พ.ศ. 2546 อาจเกิดจากหลังจากที่มีรายงานการเกิดอุบัติการณ์ของ MRSA มากขึ้นจึงทำให้มีการเฝ้าระวังการระบาดของ MRSA เพิ่มขึ้น ทำให้มีการแพร่กระจายลดลง (Assadian et al., 2003) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษารั้งนี้ไม่สอดคล้องกับรายงานการศึกษาคัดเชื้อของ MRSA จากเรือนจำในรัฐแคลิฟอร์เนีย ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ถึงปี พ.ศ. 2550 เป็นระยะเวลา 5 ปี โดยพบอุบัติการณ์ของ MRSA 29.00% ในปี พ.ศ. 2545 เพิ่มขึ้นเป็น 74.00% ในปี พ.ศ. 2550 บ่งบอกได้ถึงการบริหารจัดการทางด้านสุขภาพพื้นฐานในเรือนจำไม่ดี ทำให้ MRSA สามารถแพร่กระจายได้ง่าย และสะสมในผู้ป่วย ทำให้เป็นปัจจัยเสี่ยงในการแพร่กระจายออกสู่สภาพแวดล้อมภายนอก (Pan et al., 2005)

3. แบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MSSA และ MRSA ในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทรา

ในการศึกษารั้งนี้พบว่า MSSA มีความไวต่อยา Oxacillin (100%) และยาในกลุ่ม Cephalosporins ได้แก่ Cephalothin (100%), Cefuroxime sodium (100%), Cefoxitin (100%) และ Cefotaxime (97%) ยาในกลุ่ม 4-Quinolones ได้แก่ Ciprofloxacin (97%) รวมทั้งกลุ่ม Glycopeptides ได้แก่ Vancomycin (100%) นอกจากนี้ Mark, James, Deborah, Clyde, Daniel, and Dilip (2004)

ได้ศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพในแบคทีเรียที่พบจากการติดเชื้อที่กระดูกโดยพบว่ามี MSSA เพียง 53.00% ที่มีความไวต่อยา Oxacillin, Ceftriaxone, Cefotaxime, Ciprofloxacin, Imipenem และ Levofloxacin แต่แตกต่างจากการศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพในจังหวัดชลบุรีและฉะเชิงเทราใน พ.ศ. 2536 พบว่า MSSA มีความไวต่อยา Trimethoprim-sulfamethoxazole มากที่สุด (79.30%) รองลงมาคือยา Cefotaxime (75.90%) และคือต่อยา Penicillin G และ Ampicillin (3.40%; ศิริรัตน์ ลิ้มปัทสสร, 2536) เหมือนกัน ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า MSSA ในการศึกษาในครั้งนี้มีความไวต่อยาสูงกว่า MSSA กลุ่มดังกล่าว

ส่วนแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพใน MRSA จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า MRSA มีการดื้อยาในกลุ่มเบต้าแลคแตม รวมทั้งยาในกลุ่ม Penicillinase-resistant Penicillin คือ Oxacillin ซึ่งพบว่า MRSA มีการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสที่สูงถึง 90.00% ทำให้มีการดื้อต่อยาในกลุ่มเบต้าแลคแตม นอกจากนั้นการดื้อยาของ MRSA จากการศึกษาครั้งนี้อาจมาจากการเปลี่ยนแปลงโปรตีนบริเวณผนังเซลล์ (PBP) ที่ปกติให้เป็น PBP2a ซึ่งควบคุมโดยยีน *mecA* (Stapleton & Taylor, 2002) ซึ่งจากการศึกษาในครั้งนี้พบยีน *mecA* เพียง 37.33% และจากการทดลองพบว่า MRSA ส่วนใหญ่ (96.74%) มีการดื้อยามากกว่า 4 กลุ่มขึ้นไป ได้แก่การดื้อยาในกลุ่ม Cephalosporins, Aminoglycosides, 4-Quinolones และ Macroline แต่ส่วนใหญ่จะมีความไวต่อยา Chloramphenicol (94.00%) ผลการทดลองในครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานของ Almer et al. (2002) ที่ศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพและลักษณะทางโมเลกุลของ MRSA ที่พบว่า MRSA มีความไวต่อยา Chloramphenicol (98.00%) เช่นกัน และมีการดื้อยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ได้แก่ Oxacillin, Erythromycin, Clindamycin, Ciprofloxacin และ Tetracycline

กลไกในการดื้อยาในหลายกลุ่มของ MRSA อาจเนื่องมาจากกลไกดื้อยาหลายชนิด ได้แก่ Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) เป็น Mobile genetic element ซึ่งจะมี *mecA* เป็นส่วนหนึ่งด้วยและ Mobile genetic element นี้จะทำให้เกิดการดื้อยาชนิดต่าง ๆ ขกตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Jomaa, Boubaker, and Redjeb (2006) ที่ศึกษาลักษณะ SCC*mec* ของ *S. aureus* จากโรงพยาบาลในประเทศตูนิเซีย พบว่าจาก MRSA จำนวน 34 ไอโซเลต มีเพียง 3 ไอโซเลตเท่านั้นที่ดื้อเฉพาะยาในกลุ่มเบต้าแลคแตม นอกนั้นอีก 31 ไอโซเลตแสดงลักษณะการดื้อยาหลายกลุ่ม เช่น ยาในกลุ่ม Aminoglycosides, Fluroquinolones, Tetracyclin, Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol และ Rifampicin นอกจากนั้นการที่ MRSA มีการดื้อยาหลายชนิดอาจได้รับยีน ทำให้มีการสร้าง Aminoglycosides-modifying enzymes ทำให้ดื้อยาในกลุ่ม Aminoglycosides, Tetracycline และยีนที่ควบคุมการดื้อยาได้แก่ Efflux genes ยีนที่ดื้อยาของ Trimethoprim-sulfamethoxazole โดยการดื้อยาในกลุ่ม Macrolides เกิดจากการปรับเปลี่ยนเป้าหมายของ Active efflux

และการสร้างสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (Mandell, Bennett, & Dolin, 2002) การเพิ่มขึ้นของ Active efflux เป็นกลไกที่เซลล์แบคทีเรียมี Pump อยู่ที่ผนังเซลล์ (นลินี อัสวโกด และชัชฌา สวนกระต่าย, 2549)

เมื่อเปรียบเทียบแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพในปี พ.ศ.2536 พบว่า MSSA มีความไวต่อยา Trimethoprim - sulfamethoxazole มากที่สุด (79.30%) และคือคือยา Penicillin G และ Ampicillin เหมือนกัน และเมื่อเปรียบเทียบความไวต่อยาต้านจุลชีพในกลุ่มอื่น ๆ แล้วพบว่าในปัจจุบันมีอัตราความไวต่อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อ 10 ปีที่ผ่านมา ส่วน MRSA ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ามีความไวต่อยา Chloramphenicol มากที่สุด (94.00%) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับเมื่อ 10 ปีที่ผ่านมาพบว่าการคือคือยาต้านจุลชีพของ MRSA มีอัตราเพิ่มขึ้น (ศิริรัตน์ ลิ้มปัทสสร, 2536) และนอกจากนี้ทั้ง MSSA และ MRSA ไม่พบการคือคือยา Vancomycin แต่ในรายงานของเมื่อ 10 ปีที่ผ่านมาพบว่าการคือคือยา Vancomycin (53.80%; ศิริรัตน์ ลิ้มปัทสสร, 2536) ซึ่งจัดว่าเป็นเชื้อ Vancomycin - Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) และ Vancomycin - Resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) จากรายงานอุบัติการณ์การพบ Vancomycin - Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) ครั้งแรกในประเทศไทยเมื่อ พ.ศ. 2544 ในผู้ป่วย 3 ราย โดย 2 รายเป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร และอีกรายจากโรงพยาบาลขอนแก่น (Trakulsomboon, Danchaivijitr, & Rongrungruang, 2001) และ Lulitanond et al., 2005 ทำการศึกษาใน MRSA ที่แยกได้จากผู้ป่วยจากโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จำนวน 246 ไอโซเลต ในปี พ.ศ. 2546 พบว่ามี 7 ไอโซเลต มีค่า MICs ของ Vancomycin 2-3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มความไวต่อยา Vancomycin ลดลง

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการทดสอบ Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ด้วยวิธี Agar dilution ของยา Oxacillin ค่า MICs ของ *S. aureus* ที่บ่งบอกว่าเป็น MRSA ต้องมีค่า MICs ของ Oxacillin ≥ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ขึ้นไป (NCCLS, 2004) ดังนั้นจากการทดสอบความสัมพันธ์ของ MICs, การผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสและการตรวจหายีน *mecA* โดยวิธี PCR ใน MRSA จากทั้ง 3 โรงพยาบาลในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทราพบว่าสามารถแบ่ง MRSA ได้เป็น 5 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 คือ MRSA ที่มีค่า MIC เท่ากับ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบ 1 ไอโซเลต (0.67%) MIC เท่ากับ 32 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบ 3 ไอโซเลต (2.00%) และ MICs ≥ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบ 53 ไอโซเลต (35.55%) ตรวจพบการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส (100.00%) และตรวจพบยีน *mecA* (100.00%) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า MRSA กลุ่มนี้มีกลไกการคือคือยาที่เกิดจากการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส และการสร้าง PBP2a ที่ถูกควบคุมโดยยีน *mecA* ซึ่งสอดคล้องกับ

การศึกษาของ Araj, Talhouk, Simaan, and Maasad (1998) ทำการตรวจหายีน *mecA* โดยวิธี PCR เปรียบเทียบกับวิธี Disk diffusion และ MIC พบว่า MRSA จำนวน 31 ไอโซเลต มีค่า MICs ≥ 256 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 7 ไอโซเลต และที่ MIC เท่ากับ 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 1 ไอโซเลต พบการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส (90.00%) และตรวจพบยีน *mecA* จำนวน 13 ไอโซเลต (42.00%)

กลุ่มที่ 2 คือ MRSA ที่มีค่า MIC เท่ากับ 32 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 1 ไอโซเลต (0.67%) และ MICs ≥ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตรวจพบการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส (100.00%) และตรวจไม่พบยีน *mecA* มีจำนวน 71 ไอโซเลต (47.33%) โดยที่ MRSA ในกลุ่มนี้ มีการดื้อยาในกลุ่มเบต้าแลคแทมทั้งหมด และยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่นำมาทดสอบแต่มีความไวต่อยา Chloramphenicol (94.00%) และยา Vancomycin (100.00%) ซึ่งกลไกของการดื้อยาใน MRSA กลุ่มนี้อาจเกิดจากการสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสมากกว่าปกติ (Hyperproduction) ซึ่ง Murakami et al. (1991) ได้ทำการศึกษาการดื้อยาของ MRSA พบว่ามีกลไกการดื้อยาอื่น ๆ อีก เช่น มียีน *blaZ* เป็นยีนที่อยู่บน พลาสมิดที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส และคล้ายกับการศึกษาของ Qi et al. (2005) ทำการศึกษาลักษณะ Staphylococcal cassette chromosome (SCC*mec*) พบว่า SCC*mec* มียีน *blaZ* และยีนดื้อยาอื่น ๆ อีกหลายชนิดแทรกอยู่

กลุ่มที่ 3 คือ MRSA ที่มีค่า MIC เท่ากับ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 1 ไอโซเลต (0.67%) ตรวจพบเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส (100%) แต่ตรวจไม่พบยีน *mecA* แต่มีการดื้อยาในกลุ่มเบต้าแลคแทมทั้งหมด และยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่นำมาทดสอบ แต่มีความไวต่อยา Chloramphenicol (94.00%) และยา Vancomycin (100.00%) ตามปกติแล้ว MRSA ที่มีค่า MIC ของ Oxacillin 2 - 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จะจัดอยู่ในกลุ่มของ Methicillin intermediate *S. aureus* (MORSA) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ 2 ที่มีค่า MICs มากกว่า โดย MRSA กลุ่มนี้เกิดจากการสร้าง Modified PBPs ซึ่งเป็นแบบปกติ ชนิด PBP1 และ PBP2 ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับยาได้น้อยลง (Tomasz et al., 1989)

กลุ่มที่ 4 คือ MRSA ที่มีค่า MICs เท่ากับ 1-2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 10 ไอโซเลต (6.67%) ตรวจพบการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส (100%) แต่ตรวจไม่พบยีน *mecA* แต่มีการดื้อยาในกลุ่มเบต้าแลคแทมและยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่นำมาทดสอบ นอกจากนั้นยังพบว่ามี ความไวต่อยา Chloramphenicol (94.00%) และยา Vancomycin (100.00%) โดยพบว่ากลไกการดื้อยาแบบนี้เกิดจากการสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสที่มากเกินไป หรือเรียกว่า Borderline - Oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) ซึ่งยังมีการดื้อยาในระดับต่ำ MIC ของ Oxacillin 1-2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (Zaher, Thawadi, & Cimolia, 1997) ซึ่งอาจเกิดจากยีน *blaZ* ที่ควบคุมการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส โดยที่ Barg et al. (1991) ทำการศึกษาพบว่า MRSA ที่มีค่า MICs ที่

อยู่ในระดับที่ต่ำอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ PBP (MODSA) และน่าจะผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมสที่มากเกินไป โดยที่ตรวจไม่พบยีน *mecA*

กลุ่มที่ 5 คือ MRSA ที่มีค่า MICs ≥ 64 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตรวจไม่พบเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส (0%) และไม่พบยีน *mecA* (0%) มีจำนวน 12 ไอโซเลต (8.00%) มีการดื้อยาในกลุ่มเบต้าแลคแทมทั้งหมด และยาในกลุ่มอื่น ๆ แต่พบที่มีความไวต่อยา Chloramphenicol (94.00%) และยา Vancomycin (100.00%) ซึ่งเหมือนกับในกลุ่มที่ 2-4 ซึ่งสอดคล้องกับ Ryffela et al. (1994) ได้ทำการศึกษาลักษณะของ MRSA พบว่าอาจมีกลไกอื่นนอกจากนี้หรือมียีน Factor essential of the expression of methicillin resistant (*fem*) ประกอบด้วยยีนโครงสร้าง 4 ชนิด *femA*, *femB*, *femC* และ *femD* โดยที่ *femA* เป็นยีนที่สำคัญในการส่งเสริมการแสดงออกของการดื้อยา Methicillin นอกจากนี้ Hidemasa, Norihisa, Setsuko, Ichiro, and Masanori (2008) ทำการศึกษาการดื้อยาหลายกลุ่มของ MRSA พบว่ามีพลาสมิด pTZ2162 ที่ Encode ยีน *qacA* และ *qacB* ซึ่งควบคุม Multidrug efflux ในโครโมโซมของ MRSA ซึ่งทำหน้าที่นำยาออกนอกเซลล์ทำให้มีการดื้อยาหลายกลุ่มอีกด้วย

ในการศึกษาครั้งนี้ทำให้ทราบแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของ MSSA และ MRSA ทั้งในจังหวัดชลบุรีและจังหวัดฉะเชิงเทรา ซึ่งแนวโน้มของการดื้อยาของ MSSA และ MRSA ทำให้ทราบว่ามีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายกลุ่มของ MRSA ส่วนใหญ่ที่พบในการศึกษาครั้งนี้มีการดื้อยาในกลุ่มยาเบต้าแลคแทมและยากลับอื่น ๆ ที่สูงด้วยกลไกการผลิตเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส ดังนั้นการศึกษาถึงอุบัติการณ์แบบแผนความไวต่อยา รวมทั้งความสัมพันธ์ระหว่างค่า MICs การพบยีน *mecA* และความเข้าใจถึงกลไกการดื้อยาแต่ละชนิดที่เป็นปัญหาสำคัญ จะช่วยให้การเลือกใช้ในการรักษา MSSA และ MRSA อย่างเหมาะสมและเกิดประสิทธิภาพสูงสุด นอกจากนี้ควรมีการป้องกันและควรมีการเฝ้าระวังการดื้อยาของ MRSA เป็นวิธีที่ดีที่สุดและจำเป็นต้องถ่ายทอดความรู้เกี่ยวกับการป้องกันและการเฝ้าระวังการแพร่กระจายของ MRSA โรงพยาบาลให้บุคคลกรภายในโรงพยาบาลและสถานพยาบาล จากงานวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการตรวจหาเชื้อ MRSA โดยการพิสูจน์หายีน *mecA* อย่างเดียวไม่เพียงพอในการระบุสายพันธุ์ที่เป็น MRSA และ MSSA

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาลักษณะชนิดของ SCCmec ของ MRSA เพิ่มเติม เพื่อให้ทราบถึงยีนดื้อยาต่าง ๆ ซึ่งเป็นกลไกการดื้อยาในกลุ่มอื่น ๆ และควรมหาพื้นที่ควบคุมการดื้อยาอื่น ๆ ของ MRSA นอกเหนือจากยีน *mecA* โดยใช้ Multiplex PCR เพื่อความสะดวกและแม่นยำในการตรวจหายีน