

1. ความสำคัญที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

Staphylococcus aureus และ Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เป็นเชื้อที่มีความสำคัญทางการแพทย์มากที่สุดชนิดหนึ่ง เพราะเป็นสาเหตุของการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล (Nosocomial infection; Mann, 2008; Liu et al., 2010) ซึ่งเชื้อสามารถระบาดได้ง่ายและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยที่มีบาดแผลไฟไหม้หรือน้ำร้อนลวก เนื่องจาก *S. aureus* และ MRSA อาศัยอยู่ตามผิวหนังและเซลล์เยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะในจมูก จึงทำให้เกิดการแพร่กระจายได้ง่ายโดยเฉพาะการติดต่อแบบสัมผัสโดยตรง (Kennedy and DeLeo, 2009) จึงทำให้เกิดการแพร่เชื้อได้อย่างรวดเร็ว โดยพบว่าการสัมผัสโดยตรงเป็นการแพร่กระจายของ MRSA ที่พบบ่อยที่สุด (Guzman-Blanco et al., 2009)

นอกจากนี้ยังสามารถแพร่ระบาดทางอากาศจากบุคคลที่เป็นพาหะของเชื้อ โดยการไอหรือจาม การติดเชื้อ MRSA มักพบในผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (Reich-Schupke et al., 2010) โดยเฉพาะผู้ป่วยหนัก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยแผลกดทับ และผู้ป่วยที่ต้องใช้สายสวนปัสสาวะหรือสายให้น้ำเกลือและยาทางหลอดเลือด (Critchley, 2006) การติดเชื้อ MRSA ในโรงพยาบาลมักจะรุนแรง ซึ่งปัจจัยที่ทำให้พบการติดเชื้อ MRSA ในโรงพยาบาลมากขึ้น ได้แก่ การที่ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลเป็นเวลานานหลายวัน (Guilbeau and Fordham, 2010) การใส่ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง การเข้ารับการดูแลในหอผู้ป่วยหนัก (ICU; Khandavilli et al., 2009) การคลุกคลีใกล้ชิดกับผู้ติดเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด (Kennedy and DeLeo, 2009) และผู้ที่เป็นพาหะมีเชื้อ MRSA ในโพรงจมูก (Critchley, 2006)

เชื้อ MRSA อาจก่อให้เกิดโรคในโรงพยาบาลได้เช่นกัน พบว่าการแพร่กระจายของเชื้อ MRSA ที่พบในชุมชน มีความสัมพันธ์กับแบบแผนการใส่ยาปฏิชีวนะ สิ่งของเครื่องใช้ที่ปนเปื้อนหรือในชุมชนที่อาศัยร่วมกันอย่างแออัด และเชื้ออาจแพร่กระจายไปยังต่างโรงพยาบาล (Abb, 2004; Miller et al., 2008) อันเนื่องมาจากการส่งตัวผู้ป่วยที่มีเชื้อ MRSA ไปรับการผ่าตัดหรือรักษา แต่อย่างไรก็ตาม *S. aureus* เป็นแบคทีเรียที่สามารถปรับตัวในการดื้อยาปฏิชีวนะได้อย่างต่อเนื่อง ในสมัยก่อนที่จะมียาปฏิชีวนะอัตราการตายจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Bacteremia; Miller et al., 2008) ซึ่งมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *S. aureus* สูงถึงร้อยละ 80 ในช่วงของต้นปี ค.ศ.1940 มีการนำ Benzyl penicillin (Penicillin G) มาใช้รักษา ทำให้ลดอัตราการตายของผู้ที่เป็นโรคติดเชื้อ *S. aureus* ได้มาก อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ.1942 เริ่มพบว่า *S. aureus* มีการดื้อต่อยา Penicillin G โดยที่เชื้อสามารถสร้างเอนไซม์ Penicillinase (β -lactamase) ทำให้เพิ่มอุบัติการณ์การดื้อยา Penicillin ของ *S. aureus* ที่แยกจากผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (Cavalcanti et al., 2005) จนถึงปี ค.ศ.1948 พบว่าไม่สามารถใช้ Penicillin G รักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Japoni et al., 2004; Kennedy and DeLeo, 2009) ต่อมาในปี ค.ศ.1959 มีการค้นพบ 6-Aminopenicillanic acid ที่เป็น Penicillin precursor ในการผลิต Penicillin กึ่งสังเคราะห์ (Methicillin, Nafcillin และ Oxacillin) ซึ่งสามารถป้องกันการย่อยสลายวงแหวนเบต้า-แลคแตม (β -lactam ring) โดยเอนไซม์เบต้า-แลคตามเอส (β -lactamase) ได้ (Japoni et al., 2004) มีรายงานในปี ค.ศ.1961 พบว่ามีสายพันธุ์ของ *S. aureus* ที่ดื้อยา Methicillin และเรียกเชื้อเหล่านี้ว่า Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA; Guzman-Blanco et al., 2009) ซึ่งสามารถแพร่กระจายและทำให้เกิดโรครุนแรง (Enright et al., 2002) โดยที่เชือนี้ยังดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นนอกเหนือจากยากลุ่มเบต้า-แลคแตม (β -lactam) เช่น กลุ่ม Aminoglycosides, Macrolides, Tetracyclines (Tenover et al., 2001; Mann, 2008) ทำให้มียาน้อยชนิดที่สามารถนำมาใช้รักษาได้ผลดีและยาเหล่านี้ก็มักจะมีราคาแพง

จากผลการศึกษาในปีที่ 1 ได้ศึกษาการระบาดวิทยา ความไวต่อยาต้านจุลชีพและการสร้างเอนไซม์เบต้า-แลคตาเมสของ *S. aureus* ซึ่งประกอบด้วย Methicillin - susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) และ Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) จำนวน 400 ไอโซเลต จาก 3 โรงพยาบาล คือ โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี และโรงพยาบาลฉะเชิงเทรา จังหวัดฉะเชิงเทรา ในช่วงเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2550 ผลการศึกษาปรากฏว่าการระบาดของ MSSA ในทั้ง 3 โรงพยาบาลมีปริมาณการระบาดสูงกว่า MRSA ซึ่งการระบาดของ MSSA และ MRSA ณ โรงพยาบาลชลบุรี (55.32% และ 45.68%) โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา (62.75% และ 37.25%) และโรงพยาบาลฉะเชิงเทรา (70.81% และ 29.19%) โดยสิ่งส่งตรวจประเภทปัสสาวะตรวจพบ MSSA มากที่สุด (85.71%) ในขณะที่สิ่งส่งตรวจประเภทเลือด หนองและเสมหะตรวจพบ MRSA ใกล้เคียงกัน (36.26% - 39.46%) และสูงกว่าสิ่งส่งตรวจประเภทอื่น เมื่อทดสอบความไวของ MSSA และ MRSA ต่อยาต้านจุลชีพ 14 ชนิด ได้แก่ ยากลุ่มเบต้า-แลคแตมจำนวน 7 ชนิด และยากลุ่มอื่นจำนวน 7 ชนิด ผลการศึกษาพบว่า MSSA ไวต่อยาต้านจุลชีพทั้ง 2 กลุ่มที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ในปริมาณสูง (90.00-100%) ยกเว้นคือต่อยาในกลุ่มยากลุ่มเบต้า-แลคแตมจำนวน 2 ชนิดคือ Penicillin G (96.00%) และ Ampicillin (90.80%) และยากลุ่มอื่นคือ Gentamicin (78.80%) ในขณะที่ MRSA คือต่อยาทั้ง 2 กลุ่มโดยต่อยากลุ่มเบต้า-แลคแตมในปริมาณสูงถึง 97.33-100.00% และยากลุ่มอื่นทุกชนิดที่นำมาศึกษาในครั้งนี้ในปริมาณสูงเช่นกัน (81.34-97.33%) ยกเว้นไวต่อยา Vancomycin (100.00%) และ Chloramphenicol (94.00%) เมื่อทดสอบการผลิตเอนไซม์เบต้า-แลคตาเมสของ MRSA ที่แยกได้จากโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่งพบว่าแบคทีเรียกลุ่มนี้ผลิตเอนไซม์เบต้า-แลคตาเมสจำนวน 92.00% ทำให้สามารถสรุปได้ว่ากลไกการดื้อต่อยาในกลุ่มเบต้า-แลคแตมของ MRSA ในการศึกษาครั้งนี้จะเกิดจากการผลิตเอนไซม์เบต้า-แลคตาเมส ซึ่งจากผลการศึกษาในครั้งนี้ทำให้ต้องตระหนักถึงการรักษาโรคติดเชื้อในกลุ่ม *S. aureus* เพราะถ้า *S. aureus* เหล่านี้เป็นกลุ่ม MRSA จะทำให้การรักษาโรคยุ่งยากและซับซ้อนมากขึ้นและทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยที่ติดเชื้อดังกล่าว

ดังนั้นการวิจัยในปีที่ 2 นี้จึงทำการศึกษาต่อเนื่องคือ การศึกษาถึงยีนดื้อยาใน MRSA ที่ทำการคัดแยกและศึกษาในปีที่ 1 รวมทั้งทำการศึกษาหายาสังเคราะห์ราคาถูกที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *S. aureus* (MSSA) และ MRSA เพื่อให้สามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการนำสารสังเคราะห์ชนิดใหม่มาใช้ทดแทนยาแผนปัจจุบันต่อไป

2. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยในปีที่ 2

- 2.1 เพื่อศึกษาถึงยีนดื้อยาใน MRSA ที่ระบาดในจังหวัดชลบุรีและฉะเชิงเทรา
- 2.2 เพื่อศึกษาหายาสังเคราะห์ราคาถูกที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อ MSSA และ MRSA

3. ประโยชน์ที่ได้รับ

ทราบถึงยีนที่ดื้อยาใน MRSA ที่พบระบาดในจังหวัดชลบุรีและฉะเชิงเทรา และสามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการนำสารสังเคราะห์ชนิดใหม่มาใช้ทดแทนยาแผนปัจจุบันที่อาจจะรักษาโรคที่เกิดจาก *S. aureus* และ MRSA ไม่ได้ผล