7. สรุปและอภิปรายผลการทดลอง

MRSA มีการดื้อยากลุ่มเบต้าแลคแตม รวมทั้งยากลุ่ม Penicillinase - resistant Penicillin คือ Oxacillin ซึ่งการดื้อยาของ MRSA จากการศึกษาครั้งนี้อาจจะมาจากการเปลี่ยนแปลงโปรตีนบริเวณผนังเซลล์ (PBP) ที่ปกติให้เป็น PBP2a ซึ่งควบคุมโดยยีน *mec*A (Stapleton and Taylor, 2002) ซึ่งจากการศึกษาในครั้งนี้พบยีน *mec*A เพียง 37.33% และจากการทดลองพบว่า MRSA ส่วนใหญ่ (96.74%) มีการดื้อยามากกว่า 4 กลุ่มขึ้นไป ได้แก่การดื้อยากลุ่ม Cephalosporins, Aminoglycosides, 4-Quinolones และ Macroline แต่ส่วนใหญ่มักจะมีความไวต่อยา 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 อาจเนื่องมาจากกลไกดื้อยาหลายชนิดได้แก่ Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) เป็น Mobile genetic element ซึ่งจะมี *mec*A เป็นส่วนหนึ่งด้วยและ Mobile genetic element นี้อาจทำให้เกิดการดื้อยาชนิดต่าง ๆ ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Jomaa et al. (2006) ที่ศึกษาลักษณะ SCC*mec* ของ *S. aureus* จากโรงพยาบาลในประเทศตูนีเซีย พบว่าจาก MRSA จำนวน 34 ไอโซเลต มีเพียง 3 ไอโซเลตเท่านั้นที่ดื้อเฉพาะยากลุ่มเบต้าแลคแตม ส่วนที่เหลืออีก 31 ไอโซเลต แสดงลักษณะการดื้อยาหลายกลุ่ม เช่น ยากลุ่ม Aminoglycosides, Fluroquinolones, Tetracyclin, Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol และ Rifampicin นอกจากนั้นการที่ MRSA มีการดื้อยาหลายชนิดอาจได้รับยีนทำให้มีการสร้าง Aminoglycosides - modifying enzymes ทำให้ดื้อยากลุ่ม Aminoglycosides, Tetracycline และยีนที่ควบคุมการดื้อยาได้แก่ Efflux genes ยีนที่ดื้อยาของ Trimethoprime-sulfamethoxazole โดยการดื้อยากลุ่ม Macrolides เกิดจากการปรับเปลี่ยนเป้าหมายของ Active effux และการสร้างสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (Mandell et al., 2002) การเพิ่มขึ้นของ Active efflux เป็นกลไกที่เซลล์แบคทีเรียมี Pump อยู่ที่ผนังเซลล์ (นลินี อัศวโภค และชุษณา สวนกระต่าย, 2549)

สารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอลทั้ง 12 ชนิด เป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้นโดยวิธีการทางเคมี และเป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้นมาใหม่ จึงยังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงทำการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเบื้องต้นของสารสังเคราะห์ด้วยวิธี Disk diffusion ต่อแบคทีเรียทดสอบในกลุ่ม *S. aureus* ผลการทดสอบพบว่าเมื่อเปรียบเทียบขนาดของบริเวณยับยั้งของสารสังเคราะห์ที่นำมาทดสอบทั้งหมดนั้น สารสังเคราะห์ IMC1026 ($C_9H_9NO_4$) ความเข้มข้น 500 ไมโครกรัมต่อดิสก์ สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA ได้ร้อยละ 83.3 และ MSSA ร้อยละ 100 ซึ่งสอดคล้องกับการทดสอบของ Yingyongnarongkul และคณะ (2006) ศึกษาฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของสารสังเคราะห์กลุ่มสารประกอบฟีนอล คือ Hydroxycinnamic acid amides (HCAAs) และอนุพันธ์ ด้วยวิธี Disk diffusion ต่อแบคทีเรียกลุ่ม MRSA จำนวน 11 ไอโซเลท และกลุ่ม VRSA จำนวน 4 ไอโซเลท โดยใช้ยา Vancomycin และยา Oxacillin เป็นยามาตรฐานเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบ พบว่าสารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์กับ Cinnamoyl (Cinnamoyl analogues) และมี Side chain แตกต่างกันเป็น OH^-, OMe^-, Cl^- และ NO_2^- ที่ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ไม่สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MRSA และกลุ่ม VRSA ได้

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Evans and Furneaux (2000) ซึ่งทำการสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของอนุพันธุ์ของ Totarol กับแบคทีเรียกลุ่ม MRSA และแบคทีเรียกลุ่มอื่น ๆ พบว่าสารสังเคราะห์ 2a มี Side chain ด้าน R เป็น NO_2^- เมื่อนำมาหาค่า MIC พบว่าสารสังเคราะห์ 2a มีค่า MIC ต่อแบคทีเรียกลุ่ม MRSA มากกว่า 32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเท่ากับแบคทีเรียทดสอบกลุ่มอื่น ๆ และใกล้เคียงกับสารสังเคราะห์อื่น ๆ ยกเว้นสารสังเคราะห์ 1, 6a, 7a และ 8a การที่สารสังเคราะห์ 2a ซึ่งมี Side chain เป็น NO_2^- สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ได้ ซึ่งเกิดจากส่วน Nitro-substituent ของสารสังเคราะห์ 2a มีการดึงอิเลคตรอนที่บริเวณ C-12 ทำให้เกิดการลดการทำงานของกิจกรรมภายในเซลล์อย่างมากส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ได้ ดังนั้นการที่สารสังเคราะห์ IMC1026 มีส่วนของ Side chain ที่เป็น NO_2^- เช่นเดียวกันก็อาจจะไปลดการทำงานของกิจกรรมภายในเซลล์ได้ จึงทำให้สารสังเคราะห์ IMC1026 สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบทั้งกลุ่ม MRSA และ MSSA ได้ และจากการที่สารสังเคราะห์ IMC1026 ไม่มีองค์ประกอบของ β-lactam ring ในโครงสร้าง จึงทำให้เอนไซม์ β-lactamase ที่แบคทีเรียกลุ่ม MRSA สร้างขึ้นไม่สามารถทำให้โครงสร้างของสารสังเคราะห์ IMC1026 เสียสภาพได้ ดังนั้นสารสังเคราะห์ IMC1026 อาจจะเข้าไปจับกับ PBPs ปกติได้ และส่งผลทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียกลุ่ม MRSA ทำให้เซลล์แตกและตายได้ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาในกรณีของแบคทีเรียกลุ่ม MSSA ซึ่งสารสังเคราะห์ IMC1026 สามารถยับยั้งการเจริญได้ กลไกการสร้างเอนไซม์มาทำลายยาก็ไม่น่าเกี่ยวข้องเนื่องจากแบคทีเรียทดสอบกลุ่ม MSSA นั้นไม่สามารถสร้างเอนไซม์ β-lactamase ได้ ดังนั้นสารสังเคราะห์ IMC1026 อาจจะมีกลไกอื่น ๆ ที่ใช้ในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบซึ่งต้องทำการทดสอบต่อไป