

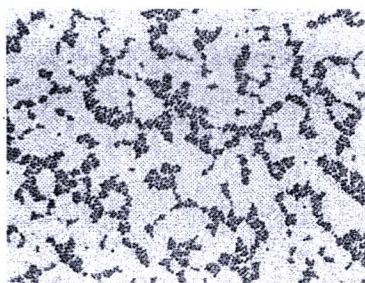
4. เอกสารและรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

4.1 *Staphylococcus aureus*

แบคทีเรียก่อโรคในมนุษย์สกุล *Staphylococcus* คือ *S. aureus* เป็นแบคทีเรียที่มีความสำคัญทางการแพทย์มาก เพราะสามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อกับทุก ๆ บริเวณของร่างกาย การติดเชื้อที่ผิวหนังสามารถทำให้ติดเชื้ออย่างอ่อนจนถึงขั้นรุนแรง ก่อให้เกิดหนองและการติดเชื้อในกระแสเลือด (Bacteremia) รุนแรง และอาจก่อให้เกิดอาการของโรคต่าง ๆ มากมาย เช่น ลื่นหัวใจอักเสบ ปอดอักเสบและเป็นหนอง เป็นต้น การติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียในกลุ่ม *Staphylococci* จะเรียกว่า “Scalded-skin syndrome” นอกจากนี้การติดเชื้อ *S. aureus* อาจเริ่มต้นจากการติดเชื้อไวรัส เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่และคนที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องสามารถติดเชื้อ *S. aureus* ได้ อีกทั้ง *S. aureus* บางสายพันธุ์อาจก่อให้เกิดอาหารเป็นพิษ (Food poisoning) จากการสร้างเอนโทโรทอกซิน (Enterotoxin) ลักษณะที่สำคัญที่ใช้ในการจำแนก *S. aureus* ออกจากแบคทีเรียกลุ่มอื่น ๆ คือ ความสามารถในการสร้างเอนไซม์ Coagulase ที่มีคุณสมบัติทำให้ซีรัม (Serum) เกิดการแข็งตัว แต่ก็มี *Staphylococci* ชนิดอื่นบางชนิดที่สามารถสร้างเอนไซม์นี้ได้เช่นกันคือ *S. intermedius* และ *S. hyicus* subsp. *hyicus* แต่ยังไม่มียารายงานการก่อให้เกิดโรคในคน (Volk and Wheeler, 1988; Atlas, 1995)

4.1.1 ลักษณะและสรีรวิทยา

S. aureus จัดอยู่ในตระกูลสแตปไฟโรคอกคาซี (Staphylococcaceae) พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1881 จากสิ่งส่งตรวจประเภทฝีหนอง มีการดำรงชีวิตแบบ Facultative anaerobe จัดเป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปร่างกลม ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเซลล์ประมาณ 0.5-1.5 ไมโครเมตร ไม่เคลื่อนที่ ไม่สร้างสปอร์ มีการเรียงตัวเป็นเซลล์เดี่ยว เซลล์คู่หรือเป็นสายสั้น ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 โคโลนีมีลักษณะกลมมน โคโลนีมีสีขาว สีเหลืองจนถึงสีเหลืองทอง ในบางสายพันธุ์สร้างแคปซูลช่วยให้เชื้อเพิ่มความรุนแรงในการก่อโรค (Kenneth, 2008; Willey et al., 2009) แบคทีเรียชนิดนี้เจริญได้ดีในอาหารเลี้ยงเชื้อธรรมดาเกือบทุกชนิด เจริญได้ในช่วงอุณหภูมิ 7 - 47 องศาเซลเซียส และเจริญได้ดีที่สุดในช่วงอุณหภูมิ 30 - 37 องศาเซลเซียส สามารถเจริญได้ที่ pH 4.5-9.3 แต่ดีที่สุดที่ pH 7-7.5 ปัจจุบันเชื้อในสกุลนี้มีสมาชิก 32 สปีชีส์ และ 15 ซับสปีชีส์ (Lowy, 1998; Bello and Qahtani, 2005; Bremer et al., 2004; Todar, 2008)



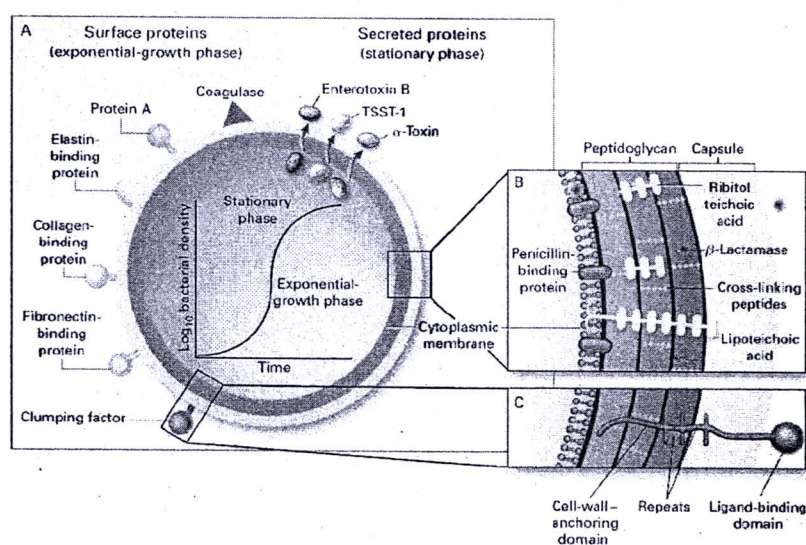
รูปที่ 1 ลักษณะเชื้อ *S. aureus* เมื่อย้อมแกรม (ภาพโดย พรีพัฒน์ สุพรรณพันธุ์)

โดยทั่วไปเชื้อ *S. aureus* ทนทานต่อสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสมได้ดีและสามารถมีชีวิตรอดได้เป็นสัปดาห์ แม้จะอยู่ในหนองหรือเสมหะแห้ง รวมทั้งสามารถมีชีวิตอยู่ได้หลายเดือนในอาหารเลี้ยงเชื้อที่เป็น

วันเอียง นอกจากนั้นยังมีความสามารถที่ค่อนข้างทนต่อความร้อนและทนต่อสารเคมีฆ่าเชื้อ เช่น ฟีนอลเมอร์คิวริกคลอไรด์ โซเดียมคลอไรด์ 9% แต่อย่างไรก็ตาม *S. aureus* ถูกยับยั้งด้วยสารเคมีบางชนิด เช่น เฮกซาคลอโรฟีน 3% และกรดไขมันเข้มข้น *S. aureus* บางชนิดสามารถสร้างเอนไซม์เบต้า-แลคตาเมส และทำให้แบคทีเรียดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคตาม โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ Penicillin (Kim, 2009)

4.1.2 สรีรวิทยาและปัจจัยที่ทำให้เกิดความรุนแรงในการเกิดโรค

โครงสร้างเซลล์ของ *S. aureus* มีโครงสร้างเช่นเดียวกับเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกทั่วไป บางสายพันธุ์อาจพบชั้นแคปซูล (Capsule) ซึ่งเป็นชั้นเมือกของสาร Polysaccharide ล้อมรอบเซลล์ แคปซูลมีคุณสมบัติเป็นแอนติเจน (Antigen) ทำให้สามารถแบ่งเชื้อ *S. aureus* ออกได้เป็น 11 Serotype โดย Serotype 5 และ 8 พบว่าเป็นสาเหตุในการก่อโรคติดเชื้อได้บ่อยที่สุด (Lowy, 1998) ชั้นผนังเซลล์ (Cell wall) ประกอบด้วยสายเพปติโดไกลแคน (Peptidoglycan) เรียงตัวและสานต่อกันเป็นร่างแหหลายชั้น ด้วยพันธะ β - 1,4 (1,4 - β linkages) ของ *N* - acetylglucosamine และ *N* - acetylmuramic acid (Lowy, 1998) ซึ่งจะช่วยเสริมความแข็งแรงและปกป้องเซลล์จากสิ่งแวดล้อมที่เป็นอันตราย ในชั้นผนังเซลล์ยังมีโครงสร้างของกรด Teichoic (Teichoic acid) ซึ่งจะเชื่อมต่อกับสายเพปติโดไกลแคนด้วยพันธะโควาเลนต์ (Covalent bond) หรือกรด Lipo-teichoic (Lipoteichoic acid) โดยจะอาศัยอนุโมลไขมันในการเชื่อมต่อกับเยื่อหุ้มเซลล์ ดังรูปที่ 2 ชนิดของกรด Teichoic มีความจำเพาะต่อสปีชีส์ เช่น กรด Ribitol teichoic จะพบได้ในเชื้อ *S. aureus* ส่วนกรด Glycerol teichoic พบได้ในเชื้อ *S. epidermidis* (ภัทรชัย กิริติสิน, 2549)



รูปที่ 2 โครงสร้างของ *S. aureus* (Lowy, 1998)

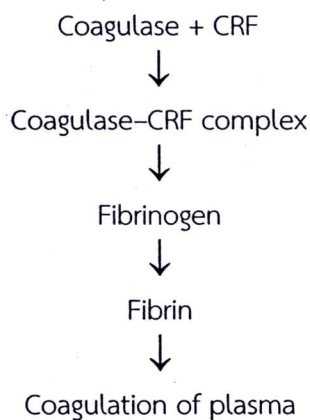
ส่วน A แสดงโปรตีนที่ผิวเซลล์และโปรตีนที่หลั่งออกมา การสังเคราะห์โปรตีนต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับระยะของการเจริญ และควบคุมโดยยีนควบคุม เช่น *agr*

ส่วน B และ C แสดงภาพตัดขวาง Cell envelope ซึ่งโปรตีนต่าง ๆ ที่ผิวเซลล์มีการเรียงตัวของโครงสร้างที่คล้ายคลึงกัน

โปรตีนที่ผิวเซลล์ (Surface proteins) ได้แก่ โปรตีนเอ (Protein A) ซึ่งจะยึดกับจับชั้น เพปติโดไกลแคนด้วยพันธะโควาเลนต์ ส่วนประกอบนี้ทำหน้าที่จับกับส่วน F_c receptor ของ IgG1 IgG2 และ IgG4 ซึ่งป้องกันตัวเชื้อจากการถูกทำลายและการจับกินได้ คุณสมบัตินี้ทำให้โปรตีนเอถูกนำไปใช้ในการพัฒนาชุดตรวจแอนติเจนแบบที่เรียกว่าวิธี Coagglutination โดยอาศัย IgG ที่ปลายด้าน F_c จับอยู่กับ โปรตีนเอ ส่วนปลายด้าน F_{ab} จะจับกับแอนติเจนจำเพาะของเชื้อแบคทีเรียเป้าหมายและทำให้เกิดการ ตกตะกอนร่วมกันระหว่างเชื้อแบคทีเรียทั้งสอง และยังมีเอนไซม์ Bound coagulase หรือ Clumping factor ซึ่งสามารถเปลี่ยนไฟบริโนเจน (Fibrinogen) ให้เป็นไฟбрิน (Fibrin) ที่ไม่ละลายน้ำและทำให้เชื้อ แบคทีเรียเกิดการจับกลุ่มกันได้ (ภัทรชัย กิริตสิน, 2549; Lowy, 1998)

(1) เอนไซม์นอกเซลล์ (Extracellular enzyme) ที่ผลิตโดย *S. aureus*

1.1 เอนไซม์โคแอกกูเลส (Coagulase) เป็นเอนไซม์ที่ทำให้พลาสมาเกิดการแข็งตัวโดยการเปลี่ยนไฟบริโนเจน (Fibrinogen) เป็นไฟบริน (Fibrin) ในปฏิกิริยานี้ Coagulase ต้องการองค์ประกอบที่อยู่ในพลาสมาอาจเป็นโปรทรอมบิน (Prothrombin) หรือ Coagulase-reacting factor (CRF) ซึ่งมีอยู่ในพลาสมามนุษย์และสัตว์บางชนิดเท่านั้น เมื่อรวมกันเป็น Coagulase-CRF complex แล้วจะเปลี่ยนไฟบริโนเจนเป็นไฟบรินได้ จึงทำให้พลาสมาแข็งตัว นอกจากนี้ยังมี Bound coagulase (Clumping factor) ที่เปลี่ยนไฟบริโนเจนเป็นไฟบรินทำให้เชื้อเกาะกลุ่มกัน บทบาทของ Coagulase ทำให้เกิดไฟบรินมาล้อมรอบเชื้อ จึงป้องกันไม่ให้เกิดกระบวนการ Phagocytosis ได้ (Henderson and Brodie, 1963; Brooks et al., 2001) สำหรับกลไกของ Coagulase ในร่างกายมีดังนี้



1.2 เอนไซม์ไลเปส (Lipase) เป็นเอนไซม์ที่ *Staphylococcus* มีไว้เพื่อใช้ย่อย Substrate หลายชนิด เช่น พลาสมาและไขมันที่สะสมอยู่ที่ผิวหนัง การที่เชื้อใช้สารเหล่านี้ได้ทำให้มันอยู่รอดและเป็นสาเหตุของการรวมกลุ่มของเชื้อที่บริเวณต่อมเหงื่อ การสร้างเอนไซม์ไลเปสจำเป็นต่อการบุกรุกของเชื้อเข้าสู่ผิวหนัง (Rolof and Normark, 1992)

1.3 เอนไซม์ไฮยาลูโรนิเดส (Hyaluronidase) เป็นเอนไซม์ย่อยกรดไฮยาลูโรนิค (Hyaluronic acid) ซึ่งเป็น Acid mucopolysaccharide ที่อยู่ที่เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำให้เชื้อแพร่กระจายไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ง่ายขึ้น *S. aureus* มากกว่าร้อยละ 90 สร้างเอนไซม์นี้ได้

1.4 เอนไซม์สแตปไฟโรไคเนส (Staphylokinase) เชื้อส่วนใหญ่ของ *S. aureus* แสดง Plasminogen activator ที่เรียกว่า Staphylokinase สามารถย่อยไฟบรินได้ สารประกอบระหว่าง Staphylokinase กับ Plasminogen จะกระตุ้น Plasmin-like proteolytic activity ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ไฟบรินที่จับตัวเป็นก้อนนั้นละลายได้ จึงนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดของหัวใจ (Coronary thrombosis) ได้ (Todar, 2008)

1.5 เอนไซม์ไฟบริโนไลซิน (Fibrinolysin) เป็นเอนไซม์ที่สามารถย่อยไฟบรินทำให้เลือดไม่แข็งตัว มีสมบัติทางแอนติเจนและเอนไซม์แตกต่างจาก Streptokinase ของเชื้อ *Streptococcus* การสร้าง Staphylokinase ขึ้นอยู่กับจีโนมของฟาจ เชื้อ *S. aureus* ส่วนใหญ่สามารถสร้างเอนไซม์นี้ได้

1.6 เอนไซม์นิวคลีเอส (Nuclease) เป็นเอนไซม์ที่ทนความร้อน ประกอบด้วย Globular proteins ที่มี Polypeptide สายเดี่ยว เมื่อให้ความร้อน 65 องศาเซลเซียส จะทำลายโครงสร้างนี้ได้ แต่ปฏิกิริยานี้สามารถกลับคืนได้ เอนไซม์นี้เป็น Phosphodiesterase ที่สามารถย่อยได้ทั้ง DNA และ RNA

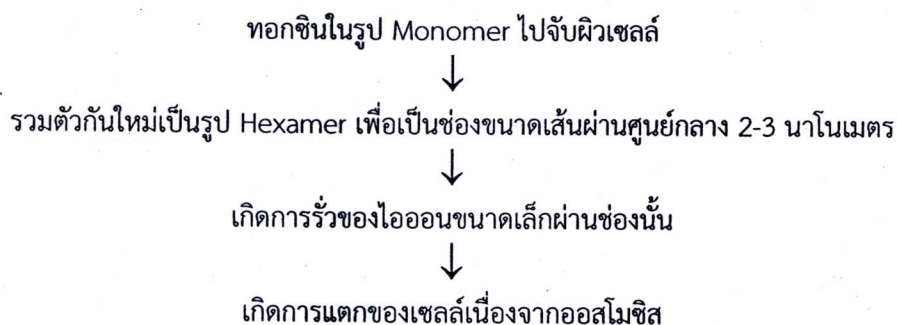
1.7 เอนไซม์คะตะเลส (Catalase) เป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ในการสลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) ให้กลายเป็นน้ำ (H_2O) และออกซิเจน (O_2) เพื่อปกป้องเซลล์แบคทีเรียจากการถูกทำลายในเซลล์เม็ดเลือดขาว ภายหลังจากเซลล์เม็ดเลือดขาวจับกินเชื้อแบคทีเรียโดยกระบวนการฟาโกไซโตซิส (Phagocytosis) จะเกิดการสร้างไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ และอนุมูลอิสระที่เป็นพิษเพื่อทำลายเชื้อแบคทีเรีย

1.8 เอนไซม์เบต้า-แลคตาเมส (β -lactamase) เป็นเอนไซม์ที่สร้างจากยีนบนพลาสมิดและทำให้เชื้อดื้อต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรียกลุ่มเบต้าแลคแทมอื่นอีกหลายชนิด โดยเอนไซม์เบต้า-แลคตาเมสจะย่อยสลายวงแหวนเบต้า-แลคแทมของยาปฏิชีวนะทำให้ยาปฏิชีวนะเสียสภาพและไม่สามารถออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียได้ (Stapleton and Taylor, 2002)

(2) สารพิษ (Toxin) ที่ผลิตโดย *S. aureus*

2.1 Cytolysin toxins เป็นพิษที่ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ พิษส่วนใหญ่เป็นโปรตีนนอกเซลล์ และกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง Neutralizing antibody พิษที่สร้างโดย *S. aureus* ได้แก่ ฮีโมไลซิน (Hemolysin) และลิวโคซิดิน (Leukocidin) ซึ่งฮีโมไลซินจำแนกเป็น 4 ชนิด คือ α - Hemolysin, β - Hemolysin, δ - Hemolysin และ γ - Hemolysin

2.1.1 α - Hemolysin หรือ α - Toxin เป็นโปรตีนที่ย่อยเม็ดเลือดแดง และทำลายเกล็ดเลือด แอลฟาพิษจะย่อยไลโซโซมและเป็นพิษกับเซลล์โดยแมโครฟาจ (Macrophage) และเกล็ดเลือดจะถูกทำลายแต่ไม่ทำลายโมโนไซต์ (Monocytes) ผลของพิษจะทำลายกล้ามเนื้อเรียบและเซลล์ผิวหนังทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหดเกร็ง พิษเป็นโมโนเมอร์ (Monomer) ที่ละลายน้ำได้ มีขนาด 33,200 ดาลตัน (Gouaux, 1998) เมื่อมาสัมผัสกับตัวรับบนผิวเยื่อหุ้มเซลล์จะเรียงตัวกันเป็นเฮกซะเมอร์ (Hexamer; Todar, 2008) ดังนั้นกลไกการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ มีลำดับดังนี้



2.1.2 β - hemolysin เป็นโปรตีนที่สามารถย่อยสลายเม็ดเลือดแดงและ แต่ไม่ทำลายเม็ดเลือดแดงกระต่าย เป็นสารพวกฟอสโฟไลเปส ซี (Phospholipase C) สามารถทำลายสารสฟิงโกไมอีลิน (Sphingomyelin) และไลโซเลซิติน (Lysolecitin) บนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงของแกะและวัว ไม่สามารถทำลายเม็ดเลือดของคนและกระต่าย ความจำเพาะของเอนไซม์ขึ้นอยู่กับปริมาณของสารสฟิงโกไมอีลิน (Sphingomyelin) และไลโซเลซิติน (Lysolecitin; Parker and Duerden, 1990)

2.1.3 δ - hemolysin เป็นเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (Phospholipase) ชนิดสฟิงโกไมอีลินเนส (Sphingomyelinase) มีความเป็นพิษต่อเม็ดเลือดขาวและเนื้อเยื่ออีกหลายชนิด ก่อนข้างทนความร้อน (Parker and Duerden, 1990)

2.1.4 γ - hemolysin เป็นสารพิษที่มีฤทธิ์น้อยกว่าชนิดอื่น ๆ ประกอบด้วย โปรตีน 2 ส่วนแยกกัน ทอกซินชนิดนี้สามารถทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงของกระต่าย คน และแกะ แต่ไม่มีผลกับเม็ดเลือดแดงของม้าและสัตว์ปีก (นันทนา อรุณฤกษ์, 2537)

2.2 Leukocidin หรือ Pantan-Valentine leukocidin ซึ่ง *S. aureus* ส่วนใหญ่สร้าง Leukocidin ที่ทำลายเม็ดเลือดขาวชนิดพอลิมอร์โฟนิวเคลียร์ลิวโคไซด์และ Macrophage แต่ไม่มีผลกับเซลล์ชนิดอื่น Leukocidin ประกอบด้วยโปรตีน 2 ส่วน คือ Luk F และ Luk S เมื่อ Luk F 4 subunits จับกับ Luk S 4 subunits จะจับตัวเป็น Hetero-oligomeric transmembrane pore (Octameric pore) แล้วจับกับผนังเซลล์ ทำให้เกิดช่องว่างที่ผนังเซลล์และทำให้เซลล์แตก (Todar, 2008)

2.3 Enterotoxin เป็น Exotoxin ที่ทำให้เกิดอาการอาหารเป็นพิษ ซึ่งมีอาการอุจจาระร่วงรุนแรงและอาเจียน Enterotoxin นี้ประกอบด้วย Globular proteins ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 28,000-35,000 ดาลตัน ดังนี้ ชนิด A-E, G, H, I และ J ปัจจุบันพบชนิดใหม่คือ Enterotoxin F ซึ่งแยกได้จาก *S. aureus* สายพันธุ์ที่ทำให้เกิด Toxic shock syndrome จึงเรียกว่า Toxic Shock Syndrome Toxin 1 (TSST1) จะทำให้เกิดอาการไข้และช็อก ทอกซินสามารถทนความร้อน 100 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที และทนต่อน้ำย่อยในทางเดินอาหาร การทำให้เกิดอาหารเป็นพิษพบว่าจะเกิดเมื่อ *S. aureus* เจริญในอาหารที่มีโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตเป็นองค์ประกอบ โดยทอกซินอาจมีผลไปกระตุ้นศูนย์กลางการอาเจียนที่ระบบประสาทส่วนกลางและไปยับยั้งการดูดน้ำกลับจากลำไส้จึงทำให้ขับถ่ายของเหลวออกมามาก (Levinson and Jawetz, 2002)

2.4 Epidermolytic toxin หรือ Exfoliative toxin เป็นทอกซินที่ทำให้เกิดการย่อยสลายของเซลล์ที่เกาะติดกันระหว่างเซลล์ของชั้นหนังกำพร้า (Stratum granulosum) จึงทำให้ผิวหนังหลุดออก แต่ไม่ทำให้เกิดการอักเสบหรือไม่ทำให้เซลล์ตาย เรียกว่า โรค Staphylococcal scalded skin syndrome (Greenwood et al., 2002; Todar, 2008)

4.2 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

S. aureus เป็นแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญทางการแพทย์เป็นอย่างมาก (Gnanmani et al., 2003) เนื่องจากแบคทีเรียชนิดนี้เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดในมนุษย์และสามารถทำให้เกิดโรคได้เกือบทุกระบบของร่างกาย (Talaro, 2008) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากแบคทีเรียชนิดนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีบาดแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก ผู้ป่วยอาการหนักและผู้ป่วยที่มีบาดแผลผ่าตัดหรือมีสายสวนหลอดเลือด เมื่อได้รับยาต้านจุลชีพหลายขนานในโรงพยาบาลเป็นเวลานานจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ *S. aureus* มีความไวต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคลดลง (Duijkeren et al., 2004) ผลดังกล่าวทำให้เกิด *S. aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา Methicillin หรือเรียกว่า Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* หรือ MRSA ซึ่งเป็นสายพันธุ์ก่อโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาลในปัจจุบันและนับวันจะมีอุบัติการณ์ความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น (สุภัททิ ต นิมรัตน์ และคณะ, 2553ก)

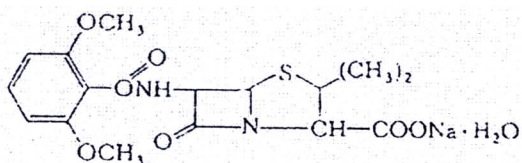
ในปัจจุบันมีรายงานที่แสดงถึงการแพร่ระบาดของ MRSA ในชุมชนด้วย แสดงให้เห็นว่ามีการกระจายของเชื้อไปทั่วโลก สำหรับในประเทศไทยพบการระบาดของเชื้อเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ จากการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ในโรงพยาบาลรามาริบัติในปี พ.ศ. 2528-2529 มีอัตราการพบ MRSA 6 % (มาลัย วรจิตร, 2532) ส่วนปี พ.ศ. 2530 พบมากขึ้นถึง 128 ราย เพิ่มขึ้นเป็น 14% ซึ่งถือว่าเป็นการระบาดที่เพิ่มมากกว่าปกติ (สภาวะปกติพบ 0-5%) สำหรับที่โรงพยาบาลศิริราชเกิดปัญหาประปราย กระทั่งในราวเดือนเมษายน พ.ศ. 2534 รายงานอุบัติการณ์ของการพบ MRSA เพิ่มขึ้นเป็น 12.86% โดยแยกเชื้อได้จากผู้ป่วยทั้งในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU) และที่พบมากคือ จากผู้ป่วยไฟไหม้ น้ำร้อนลวก โดยพบอุบัติการณ์ของเชื้อนี้สูงถึง 60% จึงนับว่า MRSA เป็นปัญหาในทางด้านการแพทย์อย่างมาก (อิทธิพันธ์ เจริญผล, 2535)

ส่วนปี พ.ศ. 2532 พบอุบัติการณ์ของ MRSA ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 27% ภาคเหนือ 20% และมีค่าเฉลี่ยการพบ MRSA ทั่วประเทศถึง 23% มีรายงานการตรวจหา Phage type ของ *S. aureus* จากโรงพยาบาล 5 แห่งในประเทศไทยพบว่า Phage type 85 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ของ MRSA ได้มีการตรวจพบมากถึงร้อยละ 31.8 ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ช่วงเดือนเมษายน พ.ศ. 2532 – มีนาคม พ.ศ. 2534 ในเดือนสิงหาคม – ตุลาคม พ.ศ. 2533 พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA จากโรงพยาบาลศิริราช ประมาณ 29.17% และเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2533 พบ 87.50% (สมหวัง ด้านชัยวิจิตร และคณะ, 2535)

ดังนั้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา MRSA กลายเป็นปัญหาที่สำคัญของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งในด้านการรักษา การดูแลผู้ป่วย และระบาดวิทยาทั่วโลก จึงได้มีการนำยา 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 ต่อมามีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อ VISA จากประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศในทวีปยุโรป (ฝรั่งเศส และอังกฤษ) และเอเชีย (ฮ่องกง และเกาหลีใต้) ทำให้มีปัญหาในการรักษามากขึ้นต่อไป (Berger, 2002)

4.2.1 กลไกการดื้อยา Methicillin ของ MRSA

Methicillin เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มที่นำมาใช้รักษา *S. aureus* กลุ่มที่ดื้อต่อยากลุ่ม Penicillin เนื่องจากแบคทีเรียกลุ่มนี้สามารถผลิตเอนไซม์ Penicillinase แต่ยา Methicillin จะทนทานต่อเอนไซม์ Penicillinase และมีโครงสร้างทางเคมี ดังรูปที่ 3 (Stapleton and Taylor, 2002)



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยาปฏิชีวนะ Methicillin (Stapleton and Taylor, 2002)

S. aureus สายพันธุ์ที่ดื้อยา Methicillin มีกลไกในการดื้อต่อยา Methicillin โดยสร้างโปรตีนที่จับกับยา Penicillin (Penicillin-binding protein หรือ PBP) ที่ผิดปกติเรียกว่า PBP2' หรือ PBP2a (น้ำหนักโมเลกุล 72 กิโลดาลตัน) ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมได้ไม่ดี จึงเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Low affinity penicillin – binding protein จากการศึกษาพบว่าเชื้อ MRSA ทุกสายพันธุ์ที่แยกได้จากผู้ป่วยมีการสร้าง PBP2a ทั้งหมด และเมื่อทำการ Clone DNA ที่ควบคุมการสร้าง PBP2a เข้าไปในเซลล์ของ MSSA พบว่าทำให้ MSSA ทุกสายพันธุ์เปลี่ยนเป็น MRSA ทั้งหมด (Stapleton and Taylor, 2002)

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

นอกจากนี้ยังมียีนอีกชนิดเรียกว่า ยีน *bla* ยีนชนิดนี้มีตำแหน่งอยู่บนพลาสมิดของ *S. aureus* ประกอบด้วยยีน *blaRI* และ *blaI* ทำหน้าที่เป็นยีนควบคุม (Regulatory gene) และ *blaZ* ทำหน้าที่เป็นยีนโครงสร้างควบคุมการสร้างเอนไซม์ Penicillinase หรือเบต้า-แลคตาเมส ซึ่งยีน *bla* นี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแสดงออกของการดื้อยา Methicillin (Methicillin – Resistance phenotype) ใน *S. aureus* ยีนเหล่านี้เมื่อแทรกในบริเวณยีน *mecA* จะสามารถเปลี่ยนการสร้าง PBP2a จากสภาพ Inducible เป็นสภาพ Constitutive ได้ (Fernandez et al., 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 (Ryffel et al., 1994)

4.2.2 ลักษณะการดื้อยาของ MRSA

จากรายงานที่ได้กล่าวถึงระดับและกลไกการดื้อยาทำให้จำแนกชนิดของ MRSA ได้ออกเป็น 3 กลุ่ม

(1) กลุ่ม True หรือ Intrinsic methicillin resistant *S. aureus* เป็นกลุ่ม MRSA ที่พบได้บ่อยที่สุดทางคลินิก เชื้อนี้มีการดื้อยา Methicillin ในระดับของ MIC ของยา Methicillin > 16 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ MIC ต่อยา Oxacillin 2 - 4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และยังสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยได้แก่ กลุ่มที่มีการแสดงออกของการดื้อยา Methicillin แบบ Heterogeneous resistance และกลุ่มที่มีการแสดงออกแบบ Homogeneous resistance (NCCLS, 2007)

(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 et al., 1997)

(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)

4.2.3 โรคติดเชื้อที่เกิดจาก MRSA

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

(1) โรคติดเชื้อในกระแสเลือด (Bacteremia) พบว่าทำให้มีอัตราการตายที่สูงโดยพบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มีโรคเดิมที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ ระบบประสาท หรือระบบการหายใจ ซึ่งอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อในกระแสเลือดโดยเชื้อ *S. aureus* สูงร้อยละ 11-53 (Harbarth et al., 1999)

(2) โรคลิ้นหัวใจอักเสบ (Endocarditis) การเกิดโรคลิ้นหัวใจอักเสบจาก *S. aureus* พบว่าอัตราการเพิ่มสูงขึ้น ร้อยละ 25-35 ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ฉีดยาเสพติดเข้าทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียม และผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล โดยในผู้ที่ฉีดยาเสพติดเข้าหลอดเลือดดำ มักมีลิ้นหัวใจอักเสบของห้องหัวใจซีกขวา ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุน้อย ส่วนใหญ่ไม่มีลิ้นหัวใจผิดปกติมาก่อน และมีอัตราการตายต่ำ ส่วนรายที่ไม่ได้ฉีดยาเสพติดมักเกิดลิ้นหัวใจอักเสบเป็นกับห้องหัวใจซีกซ้าย เป็นผู้ป่วยสูงอายุ มักมีลิ้นหัวใจรูทเดิม (Fowler et al., 1999)

(3) โรคติดเชื้อชนิดแพร่กระจาย (Metastatic infection) พบการแพร่กระจายในตำแหน่งเฉพาะ เช่น กระดูก ข้อ ไต และปอด การอักเสบเป็นหนองที่ตำแหน่งเหล่านี้เป็นแหล่งที่ทำให้เกิดการติดเชื้อกลับซ้ำ (Recurrent infection; Fowler et al., 1999)

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

4.2.4 การใช้ยารักษาโรคติดเชื้อ MRSA

ยาที่นำมารักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่ใช้รักษาในประเทศไทยได้ผลดีคือ Glycopeptides, Fusidic acid, Fosfomycin, Fluoroquinolone, Trimethoprim-sulfamethoxazole และ Linezolid

4.2.4.1 ยาด้านเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มไกลโคเพปไทด์ (Glycopeptides) ปัจจุบันมีการใช้อยู่ 2 ชนิด คือ Vancomycin และ Teicoplanin

(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 ซึ่งเป็นส่วนประกอบของโครงสร้างต้นกำเนิดของ Peptidoglycan ทำให้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Transglycosylase ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการใช้ยาในกลุ่ม Penicillinase - resistant penicillin ข้อเสียของยา Vancomycin คือมีความเป็นพิษต่อหูและไต ซึ่งขนาดของยา Vancomycin ที่ใช้ทั่วไปคือ 750 - 1,000 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงอายุ น้ำหนัก เพื่อการคำนวณขนาดของยา

(2) ยาไทโคพลาโนน (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 มีกลไกในการออกฤทธิ์เหมือนกัน ดังนั้นเชื้อที่ดื้อต่อ Vancomycin ก็จะต้องดื้อต่อ Teicoplanin ด้วย (Lowy, 2003)

4.2.4.2 กรดฟูลิติก (Fusidic acid) เป็นยาในกลุ่มฟูลิเดน (Fusidane) มีฤทธิ์แคบครอบคลุมเฉพาะแบคทีเรียแกรมบวกคือ *S. aureus* รวมทั้ง MRSA ด้วย ยานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียและมีฤทธิ์เป็นเพียงการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียเท่านั้น (Bacteriostatic) แต่ที่ความเข้มข้นสูงยาอาจออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (Bactericide) ได้ ไม่มีการดื้อยาข้ามกลุ่มกับยาอื่น ๆ กรดฟูลิติกมีทั้งในรูปแบบฉีดและยาทา ข้อเสียของกรดฟูลิติกคือ จับกับโปรตีนสูง (ร้อยละ 95 - 97) และเกิดการดื้อยาในระหว่างการรักษา จึงต้องใช้ร่วมกับยาตัวอื่นเสมอ เช่น Gentamicin, Rifampin และ Vancomycin เป็นต้น เมื่อใช้กรดฟูลิติกร่วมกับยาดังกล่าวสามารถใช้รักษาโรคติดเชื้อจาก MRSA ได้ (นลินี อัครวโศก, 2547)

4.2.4.3 ยาฟอสโฟมายซิน (Fosfomycin) เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อและจัดอยู่ในกลุ่มกรดฟอสโฟนิก (Phosphonic acid) โดยการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ในระยะแรกของแบคทีเรียซึ่งต่างจากกลุ่มเบต้าแลคแตมซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งในขั้นตอนสุดท้าย ดังนั้นยาฟอสโฟมายซินจึงไม่มีการดื้อยาข้ามกลุ่มกับยาในกลุ่มเบต้าแลคแตม และยาในกลุ่มอื่น ๆ ยาฟอสโฟมายซินมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ 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)

4.2.4.4 ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (Fluoroquinolone) ยา Ciprofloxacin, Ofloxacin และ Pefloxacin มีประสิทธิภาพดีปานกลางต่อ *S. aureus* (ทั้ง MSSA และ MRSA) โดยมีค่า MIC 0.5 - 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร แต่ปัญหาที่พบในการใช้ฟลูออโรควิโนโลนในการรักษาการติดเชื้อของ *S. aureus* ที่รุนแรงคือ เชื้อจะดื้อต่อยากลุ่มนี้ได้ง่าย จึงไม่ควรใช้เป็นยาการรักษาเพียงตัวเดียวสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* เนื่องจากเชื้ออาจเกิดการดื้อยาในระหว่างการรักษาได้ ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้ควรให้ใช้ร่วมกับยา Rifampin หรือยาตัวอื่นเสมอ (พรรณทิพย์ ฉายากุล, 2540)

4.2.4.5 ยาไตรเมโทพริม-ซัลฟาเมทอกซาโซล (Trimethoprim-Sulfamethoxazole, TMP-SMX) มีรายงานการใช้ยา TMP-SMX ในการรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ที่รุนแรง เช่นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบและลิ้นหัวใจอักเสบเนื่องจากยานี้สามารถซึมผ่านเข้าสู่ไขสันหลังได้ดี (Lowy, 2003)

4.2.4.6 ยาไลน์โซลิด (Linezolid) เป็นยาในกลุ่ม Oxazolidinones มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาในกลุ่มเบต้า-แลคแตม และไกลโคเพปไทด์ ยานี้มีฤทธิ์ต่อเชื้อ MRSA ทุกสายพันธุ์รวมทั้งสายพันธุ์ของ *S. aureus* ประเภท Vancomycin - heteroresistant *S. aureus* ยานี้มีทั้งฉีดเข้าหลอดเลือดดำและยารับประทาน โดยยารับประทานจะถูกดูดซึมได้ทั้งหมด ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้คือทำให้เกิดเลือดลดลงโดยมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยานานเกิน 2 สัปดาห์ และเมื่อหยุดยา จำนวนเกล็ดเลือดก็จะเพิ่มขึ้นจนปกติได้ (Lowy, 2003)

4.3 รายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา

นิรมล วิฑิตภัทรภาคย์ (2541) ได้ทำการศึกษาการติดเชื้อจาก MRSA ในวชิรพยาบาล พบว่าอัตราการพบเชื้อ 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% ตลอดระยะเวลา 3 ปีที่ทำการศึกษา ส่วนยาที่มีความไวปานกลาง ได้แก่ Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Netilmicin และ Chloramphenicol

สุนิสา หนูแก้วขวัญ และคณะ (2542) ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของ *S. aureus* และ MRSA ในโรงพยาบาลชลบุรีและโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา 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 *S. aureus* ทุกสายพันธุ์ดื้อต่อยา Penicillin G และ Clindamycin ส่วน

MRSA ทุกสายพันธุ์ไวต่อยา Oxacillin, Ampillin, Clindamycin และ Penicillin G แต่ทั้ง *S. aureus* และ MRSA ทุกสายพันธุ์ไวต่อ Cefotaxim และ Ciprofloxacin มากที่สุด

วาริศา ศิริประทุม (2543) ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ของ MRSA ในบุคลากรของโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา โดยเก็บสิ่งส่งตรวจจากช่องจมูก (Nasal swab) โดยการสุ่มเก็บตัวอย่างและอาศัยความสนใจของบุคลากรแต่ละแผนกจำนวน 18 แผนก รวมจำนวนสิ่งส่งตรวจทั้งหมด 208 ราย นำมาเพาะเชื้อและตรวจหา MRSA ทำการทดสอบความไวต่อยา Oxacillin ความเข้มข้น 1 ไมโครกรัม/ดิสก์ โดยวิธี Disk diffusion และทดสอบยืนยันด้วยการเพาะเชื้อบน Mueller Hinton Agar ที่มีความเข้มข้นของ NaCl 4% และ Oxacillin ความเข้มข้น 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 เลิศคนาวินชกุล (2547) ได้ศึกษาตรวจหาเชื้อ MRSA จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ จังหวัดชุมพร โดยการเก็บตัวอย่าง และแยกเชื้อจากผู้ป่วยจำนวน 10 คน รวม 30 ตัวอย่าง พบเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (16.60%) และจากการศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า MRSA ไวต่อยา Nalidixic acid ขณะที่ MSSA ทั้งหมดไวต่อยาในกลุ่ม Penicillin เช่น Oxacillin, Ampicillin และยา กลุ่มอื่น ๆ เช่น Nalidixic acid, Gentamicin, Erythromycin, Tetracycline และ Trimetoprim

ดวงชีวัน พึ่งสุนทร และสุภัณฑิต นิมิตรน (2549) ได้ศึกษาการเกิดอุบัติการณ์และความไวต่อยาปฏิชีวนะของ Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) ในจังหวัดชลบุรีและฉะเชิงเทราในเวลา 10 ปีที่ผ่านมา พบว่าตรวจพบ MRSA จำนวน 13 ตัวอย่าง (3.39%) จากจำนวนสิ่งส่งตรวจ 531 ตัวอย่าง และพบ MRSA มากที่สุดในสิ่งส่งตรวจประเภทช่องคลอด เสมหะและลำคอ ตามลำดับ สำหรับการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะที่นำมาทดสอบมีทั้งหมด 13 ชนิด พบว่า MRSA มีการไวต่อ Penicillin G, Ampicillin และ Oxacillin สูงถึง 100% แต่ไวต่อยา Trimethoprim – sulfamethoxazole มากที่สุด

สุภัณฑิต นิมิตรน และคณะ (2553ก) ทำการศึกษาถึงการระบาดของวิทยาของ *S. aureus* โดยคัดแยกจากโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา โรงพยาบาลชลบุรี จังหวัดชลบุรี และโรงพยาบาลฉะเชิงเทรา จังหวัดฉะเชิงเทรา จำนวน 400 ไอโซเลท โดยพบ *S. aureus* ในสิ่งส่งตรวจประเภทหนองมากที่สุด (36.75%) รองลงมาคือ หนอง (35.50%) เลือด (22.75%) ปัสสาวะ (3.50%) และสิ่งส่งตรวจที่เป็นของเหลว (1.50%) ตามลำดับ ซึ่งจัดเป็น MRSA และ MSSA จำนวน 250 และ 150 ไอโซเลท ตามลำดับ โดยเสมหะเป็นสิ่งที่ส่งตรวจที่พบ MRSA และ MSSA สูงที่สุด เป็นจำนวน 58 (39.46%) และ 89 (60.54%) ไอโซเลท ตามลำดับ รองลงมาคือ สิ่งส่งตรวจประเภทหนอง จำนวน 88 (61.97%) และ 54 (38.03%) ไอโซเลท ตามลำดับ

สุภัณฑิต นิมิตรน และคณะ (2553ข) ได้ทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดสมุนไพรสำเร็จรูปจำนวน 2 ชนิด คือ ส้มแขก และกระชายดำในการยับยั้งการเจริญของ Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) และ Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) กลุ่มละ 20 ไอโซเลท ด้วยวิธี Disk diffusion พบว่าสารสกัดจากส้มแขก ณ ความเข้มข้น 500 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร สามารถยับยั้งจำนวน MRSA และ MSSA เท่ากับ 75% และ 60% ตามลำดับ จากจำนวน MRSA 20 ไอโซเลทและ MSSA 20 ไอโซเลท ส่วนสารสกัดกระชายดำสามารถยับยั้งการเจริญจำนวน MRSA และ MSSA เท่ากับ 25% และ 10% ตามลำดับ จากจำนวน MRSA 20 ไอโซเลทและ MSSA 20 ไอโซเลท ดังนั้นจากผลการศึกษาพบว่าสารสกัดส้มแขกและกระชายดำ



ชี้ให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์สมุนไพรสำเร็จรูปมีความสามารถในการยับยั้ง MRSA และ MSSA ได้ และน่าจะนำมาประยุกต์ใช้ทดแทนยาปฏิชีวนะที่รักษาโรคที่เกิดจาก MRSA และ MSSA ได้ในอนาคต

พิรพัฒน์ สุพรรณพันธุ์ และคณะ (2553) ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัดสมุนไพรที่ผลิตเป็นการค้าจำนวน 2 ชนิด คือ ขมิ้นชันและกระเทียม เปรียบเทียบกับสารสมุนไพรสกัดสดจำนวน 6 ชนิด (ขมิ้นชัน กระเทียม ขิง ข่า พริก และใบมะกรูด) และนำไปทดสอบประสิทธิภาพการยับยั้ง MRSA และ MSSA กลุ่มละ 20 ไอโซเลท ด้วยวิธี Disk diffusion พบว่าสารสกัดสมุนไพรที่ผลิตเป็นการค้าขมิ้นชันสามารถยับยั้งการเจริญของ MRSA และ MSSA เท่ากับ 10% และ 5% ตามลำดับ จากจำนวน MRSA และ MSSA กลุ่มละ 20 ไอโซเลท ส่วนสารสมุนไพรสกัดสดจากสมุนไพรทั้ง 6 ชนิด ไม่มีความสามารถในการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทั้งสองกลุ่ม ดังนั้นจากผลการศึกษาพบว่าสารสกัดสมุนไพรสำเร็จรูปขมิ้นชันน่าจะมีความสามารถในการนำไปใช้ในการยับยั้งแบคทีเรียทดแทนยาปฏิชีวนะได้

Guilarde et al. (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 การติดเชื้อขั้นรุนแรง และการไม่ได้รับการรักษาที่เพียงพอ การลดอัตราการเสียชีวิต ทำได้โดยได้รับการวินิจฉัยและรับการรักษาอย่างรวดเร็ว

Kerttula et al. (2004) ทำการศึกษา MRSA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 – 2002 ที่เมือง Helsinki ประเทศฟินแลนด์ พบว่าสามารถแยก MRSA ได้จากตัวอย่างจำนวน 1,718 ตัวอย่าง แบ่งเป็นเลือด 1.90%, ปัสสาวะ 4.60% และอื่น ๆ 93.50% โดยช่วงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่พบ MRSA จะอยู่ที่ 65 ปี และพบว่าเป็นผู้ชาย 49.00% ซึ่งในปี ค.ศ. 1997 พบ MRSA 0.23% และในปี ค.ศ. 2002 พบ 1.15% นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีที่รักษาตัวในโรงพยาบาลที่ตั้งอยู่ในเขตเมือง Helsinki จะมีโอกาสติดเชื้อ MRSA ได้สูงกว่าช่วงอายุอื่น ๆ ส่วนโรงพยาบาลในเขตนอกเมือง Helsinki มีอัตราการเพิ่มขึ้นของ MRSA ได้สูงกว่าโรงพยาบาลในเขตเมืองโดยมีอัตราการเพิ่มขึ้นจากจาก 31.00% เป็น 63.00%

Brown and Ngeno (2007) ศึกษาแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพจาก MSSA ที่คัดแยกจากผู้ป่วยในชุมชนของประเทศจาไมกา โดยศึกษาจาก MSSA ที่ผลิตเอนไซม์เบต้า-แลคแตมจำนวน 80 สายพันธุ์ ทำการทดสอบโดยวิธี Disk diffusion พบว่าจากสิ่งส่งตรวจพบลักษณะการดื้อยาหลายกลุ่มในสิ่งส่งตรวจประเภท ปัสสาวะ และช่องคลอด โดยพบเป็น MRSA จากโรงพยาบาล (46.00%) เมื่อศึกษาลักษณะแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ พบว่า MRSA มีลักษณะการดื้อต่อยาหลายกลุ่มและไม่พบ MRSA ที่ดื้อต่อยา Vancomycin ยกเว้นยา Penicillin G และยา Trimethoprim-sulfamethoxazole ส่วนในสายพันธุ์ MSSA พบลักษณะแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพในลักษณะที่คล้ายกัน