

การดื้อยาปฏิชีวนะของ *Staphylococcus aureus* และแนวทางการควบคุม

นิติพงษ์ ศิริวงศ์
เอกชัย ชูเกียรติโรจน์

Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and controlling

Siriwong N, Chukeatirote E.

School of Science, Mae Fah Luang University, Chiang Rai, 57100, Thailand

E-mail: ekachai@mfu.ac.th

Songkla Med J 2009;27(4):347-358

Abstract:

Staphylococcus aureus is one of the major causes of nosocomial infections, pyoarthritis, endocarditis and other disorders. Additionally, the presence of antibiotic-resistant *S. aureus* especially for methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) is of great concern in medical treatment. This present paper aims to provide fundamental and detailed information of MRSA including morphology, strain distribution, antibiotic-resistant mechanism and means to control MRSA. The potential use of natural products will also be discussed.

Key words: MRSA, nosocomial pathogen, *Staphylococcus aureus*

บทคัดย่อ:

Staphylococcus aureus เป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญในโรงพยาบาล โดยทำให้เกิดการติดเชื้อทางผิวหนัง เนื้อเยื่อและอวัยวะ ตลอดจนจนโรคแทรกซ้อนอื่นๆ นอกจากนี้การดื้อยาปฏิชีวนะของ *S. aureus* โดยเฉพาะสายพันธุ์ methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) เป็นปัญหาที่สำคัญต่อการรักษาทางการแพทย์ในปัจจุบัน สำหรับบทความนี้จะกล่าวถึงลักษณะทั่วไปของเชื้อ *S. aureus* การระบาด กลไกการต้านยาปฏิชีวนะ วิธีการควบคุม และการป้องกันการระบาดของเชื้อ MRSA โดยเฉพาะการใช้สารปฏิชีวนะจากสิ่งมีชีวิตมาใช้ในการควบคุม

คำสำคัญ: เชื้อก่อโรคที่สำคัญในโรงพยาบาล, MRSA, *Staphylococcus aureus*

บทนำ

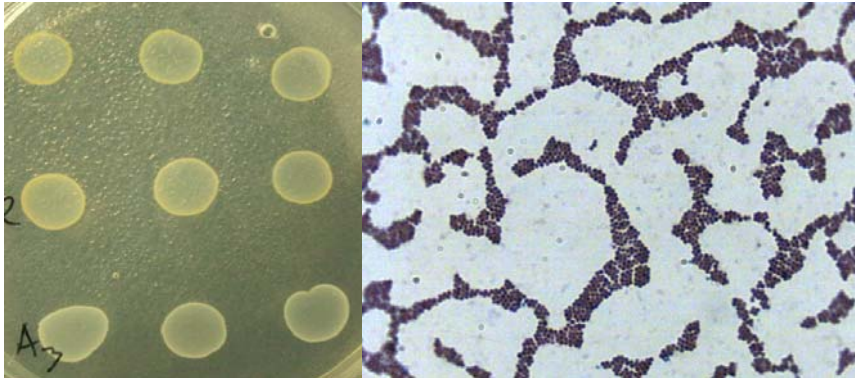
Staphylococcus aureus เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยในโรงพยาบาลและเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อบนผิวหนัง กระดูก และในกระแสเลือด นอกจากนี้ยังเป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยที่มีร่างกายอ่อนแอ หรืออยู่ในสภาวะพักฟื้น โดยมักจะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ติดเชื้อทำให้เกิดอาการรุนแรงขึ้น เช่น ทำให้เกิดโรคปอดบวมที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50¹⁻² โดยทั่วไป *S. aureus* จะตรวจพบได้จากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infections) แต่มีรายงานว่าสามารถตรวจพบได้ในชุมชนทั่วไป และจากงานวิจัยต่างๆ ตลอดจนงานทางการแพทย์ พบว่า เชื้อ *S. aureus* มีการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นและมีการวิวัฒนาการสายพันธุ์ทำให้คุณสมบัติในการต้านยาปฏิชีวนะได้หลายชนิด โดยชนิดที่สำคัญได้แก่ methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) ซึ่งทำให้เกิดอาการติดเชื้อรุนแรง รักษาหายได้ยาก เนื่องจากการดื้อยาและทำให้มีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง ดังนั้นในการรักษาอาจจะต้องใช้ยาที่มีประสิทธิภาพสูง เช่น fosfomycin หรือ vancomycin ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า MRSA มีการตรวจพบในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทยด้วย นอกจากนี้ยังมีการกลายพันธุ์จาก MRSA เป็นสายพันธุ์ใหม่คือ vancomycin intermediate *S. aureus* (VISA) และ vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA) เป็นสายพันธุ์ที่ดื้อยาแวนโคไมซิน ซึ่งแวนโคไมซินเป็น

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ที่มีความรุนแรงและยาปฏิชีวนะอื่นๆ ใช้รักษาไม่ได้ผล ดังนั้น MRSA, VISA และ VRSA จึงเป็นปัญหาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีความสำคัญ

ลักษณะทางสัณฐานของเชื้อ *S. aureus*

Staphylococcus เป็นแบคทีเรียแกรมบวก จัดอยู่ในตระกูลไมโครค็อกคาซี (Micrococcaceae) มีลักษณะทรงกลม (เส้นผ่านศูนย์กลางของเซลล์ 0.5-1.5 ไมครเมตร) ไม่เคลื่อนที่ ไม่สร้างสปอร์ (รูปที่ 1) บางสายพันธุ์สามารถสร้างแคปซูลทำให้โคโลนีเป็นเมือก (slime) ช่วยให้เชื้อมีความทนทานต่อการทำลายของยาปฏิชีวนะและภูมิคุ้มกันของร่างกาย เชื้อสามารถเจริญได้ดีในอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียทั่วไป เช่น nutrient agar (NA), tryptic soy agar (TSA) และ brain heart infusion agar (BHI) เป็นต้น และเจริญได้ดีในสภาพที่มีออกซิเจนหรือมีออกซิเจนเล็กน้อย (microaerophilic) เจริญเร็วในอาหารเหลวที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส การเจริญของโคโลนีบนอาหารแข็งมีลักษณะกลม เรียบ ขุนและนูนเล็กน้อย ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1-4 มิลลิเมตร เชื้อ *S. aureus* มีลักษณะโคโลนีเป็นสีเหลืองทอง สามารถทนต่อสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสมได้ดี และอาจมีชีวิตรอดได้ในหนองหรือเสมหะแห้งเป็นเวลานาน²

สมบัติทางเคมีที่สำคัญของเชื้อ *S. aureus* ได้แก่



รูปที่ 1 ลักษณะทางสัณฐานของ *S. aureus* CRP03 แสดงการเจริญของโคโลนีบนอาหาร BHI (ซ้าย) และลักษณะเซลล์จากการย้อมสี ที่กำลังขยาย 100 เท่า (ขวา)

การย้อมสีแกรมติดสีแกรมบวก สามารถสร้างเอนไซม์คาตาเลสให้ผลบวก และฮีโมไลซิน (hemolysin) ชนิด β -hemolysin ทำให้เกิดวงใสที่ชัดเจนบน blood agar สามารถใช้ mannitol และสร้างเอนไซม์โคแอกกูเลส (coagulase) ที่ทำให้พลาสมาเกิดการแข็งตัว โดยเปลี่ยนไฟบริโนเจน (fibrinogen) เป็นไฟบริน (fibrin) โดยไฟบรินที่เกิดขึ้นจะช่วยป้องกันกระบวนการฟาโกไซโทซิสของเม็ดเลือดขาว และการเข้าจับของยาปฏิชีวนะได้ ทำให้ประสิทธิภาพในการก่อโรครุนแรงขึ้น³

โรคที่เกิดจากเชื้อ *S. aureus*

เชื้อกลุ่ม *Staphylococcus* เป็นสาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อบนผิวหนังโดยเฉพาะโรคฝีหนอง นอกจากนี้ยังพบได้ทั่วไปตามร่างกายคน อุปกรณ์ทางการแพทย์ ในโรงพยาบาลและชุมชน โดยเฉพาะเชื้อที่พบภายในโรงพยาบาลมักก่อโรคในลักษณะเชื้อฉวยโอกาส ก่อโรคในผู้ป่วยที่มีร่างกายอ่อนแอหรือติดต่อบาดแผลถลอกหรือแผลจากการผ่าตัด เชื้อจะบุกรุกเข้าไปในเนื้อเยื่อชั้นใน และเข้าสู่กระแสเลือดแพร่กระจายออกไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกายและก่อให้เกิดโรคได้⁴ สำหรับปัจจัยสำคัญที่มีส่วนช่วยให้เชื้อ *S. aureus* ก่อโรคได้ดี (virulence factors) ได้นำแสดง

ไว้ในตารางที่ 1

- โรคติดเชื้อที่ผิวหนัง

การเกิดตุ่มหนองที่ผิวหนัง (impetigo) มักเป็นตุ่มหนองตื้นๆ อยู่รวมกันเป็นกลุ่ม พบบ่อยบริเวณใบหน้า แขน ขา เมื่อตุ่มหนองแตกออก กลายเป็นรอยถลอกตื้นๆ และถ้ามีการติดเชื้อที่ต่อมไขมันจะทำให้เกิดการอักเสบ มีการสะสมของเม็ดเลือดขาวที่ตายแล้ว รวมทั้งแบคทีเรียที่เม็ดเลือดขาว กินเข้าไปทำให้เกิด ฝี (furuncle) และฝีฝักบัว (carbuncles) บางสายพันธุ์สามารถสร้างสารพิษ epidermolytic toxin (ET) ที่ทำให้เกิดโรคผิวหนัง หลุดลอกที่เรียกว่า Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)⁵

- โรคปอดบวม (staphylococcal pneumonia)

การติดเชื้อมักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่มีร่างกายอ่อนแอ เช่น ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ โรคหัดหรือคนที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อสูงกว่าคนปกติ อาการของโรคอาจเกิดขึ้นทันทีที่ติดเชื้อ จึงจัดว่าเป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยทำให้มีอัตราการตายสูง โดยที่การติดเชื้อจะทำให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อและฝีจำนวนมากที่ปอด

- การติดเชื้อที่กระดูก (osteomyelitis) และข้อ (pyoarthrosis)

ตารางที่ 1 ปัจจัยสำคัญที่มีส่วนช่วยให้เชื้อ *S. aureus* ก่อโรค (virulence factors of *S. aureus*)²⁻³

ปัจจัย	หน้าที่
Capsule	- ป้องกันกระบวนการฟาโกไซโทซิสของเม็ดเลือดขาว และช่วยในการเกาะติดกับอุปกรณ์ต่างๆ ทำให้แพร่ระบาดได้ง่าย
Coagulase	- เปลี่ยนไฟบริโนเจนเป็นไฟบรินทำให้เชื้อเกาะกลุ่มกัน และทำให้ไฟบรินมาล้อมรอบเชื้อเพื่อป้องกันกระบวนการฟาโกไซโทซิส
Exfoliatin toxin (ET)	- ทำให้เกิดการย่อยสลายของเซลล์ที่เกาะติดของชั้นหนังกำพร้า ทำให้เกิดโรคผิวหนังหลุดลอก (Staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS)
Hyaluronidase	- ย่อยกรดไฮยาลูโรนิกที่เป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อ ทำให้เชื้อแพร่กระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ง่ายขึ้น
Hemolysin	- เป็นโปรตีนที่ย่อยสลายเม็ดเลือดแดง
Leucosidin	- ทำลายเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยการทำให้เกิดรูที่ cytoplasmic membrane
Lipase	- ย่อยสลายไขมันที่สะสมที่ผิวหนัง เพื่อการดำรงชีพและการบุกรุกของเชื้อเข้าสู่ผิวหนัง
Protease	- ย่อยสลายคอลลาเจนและโปรตีนอื่นๆ ในเนื้อเยื่อ
Protein A	- จับกับ Fc receptor ของแอนติบอดี และยับยั้งกระบวนการฟาโกไซโทซิส
Toxic shock syndrome toxin (TSST)	- ทำให้เกิดโรคอาหารเป็นพิษ มีอาการท้องร่วง อาเจียน และช็อค

การติดเชื้อที่กระดูกมักมีสาเหตุจากการติดเชื้อในกระแสเลือด และเมื่อเชื้อเข้าไปอยู่ในส่วนของไดอะฟิซิส (diaphysis) ของกระดูกยาว (long bones) จะทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงและมีการสะสมของหนองบริเวณผิวของกระดูก เกิดเป็นหนองใต้เยื่อหุ้มกระดูก ข้อต่อกระดูกที่มีหนองจากการติดเชื้อจะทำลายกระดูกอ่อนของข้อต่อทำให้เกิดความพิการของข้อต่ออย่างถาวร²

• โรคที่เกิดจากสารพิษ (toxins)

สารพิษที่สร้างจาก *S. aureus* มีหลายชนิด เช่น hemolysin เป็นโปรตีนที่ทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด ทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตก นอกจากนี้ยังพบว่าบางสายพันธุ์จะสร้างสารพิษ panton-valentine leukocidin (PVL) เป็นโปรตีนที่ทำลายเม็ดเลือดขาว ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบอย่างรุนแรง ประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วยจะเสียชีวิตโดยพบได้จาก CA-MRSA (community-acquired methicillin resistant *S. aureus*) นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของโรคอาหารเป็นพิษ

โดยการสร้างเอนเทอโรทอกซิน (enterotoxin) ที่มีคุณสมบัติทนความร้อน 100 องศาเซลเซียส นานถึง 30 นาที และทนต่อกรดในกระเพาะ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอาเจียนและท้องร่วงอย่างรุนแรง บางสายพันธุ์ทำให้เกิดกลุ่มอาการ toxic-shock syndrome โดยการสร้าง toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) ทำให้มีไข้สูง คลื่นไส้ อาเจียน มีความดันต่ำ มีผื่นแดง ตามตัว การทำงานของไตมักจะล้มเหลวและเกิดอาการช็อค⁵⁻⁶

สายพันธุ์ดื้อยาของ *S. aureus*

การระบาดของเชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์ดื้อยาถูกพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2483 จากการตรวจแผลติดเชื้อไฟไหม้จากผู้ป่วยในอังกฤษโดยพบว่าเชื้อดื้อยาซัลโฟนาไมด์ (sulphonamide) ได้ ดังนั้นจึงเปลี่ยนไปใช้ยาเพนนิซิลิน พบว่าใช้ยับยั้งการติดเชื้อได้ผล หลังจากนั้นจึงมีการผลิตยาเพนนิซิลินเพิ่มมากขึ้นและมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่จากการใช้ยาเพนนิซิลินอย่างไม่ถูกวิธี

ทำให้เชื้อเกิดการดื้อยาอันเนื่องมาจากเชื้อที่กลายพันธุ์ และสามารถสร้างเอนไซม์บีตาแลคทาเมส (β -lactamase) ซึ่งเกิดจากการควบคุมของยีนบนพลาสมิดและโครโมโซม โดยทำหน้าที่ทำลายวงแหวนบีตา-แลคแตม (β -lactam ring) ที่เป็นโครงสร้างหลักของยาเพนิซิลินทำให้ยาไม่สามารถทำงานได้ โดยพบว่าจากการคัดแยกเชื้อ *S. aureus* ในปี พ.ศ. 2489 พบเชื้อที่ดื้อยาเพนิซิลินร้อยละ 6 จากในโรงพยาบาลของอังกฤษ และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 50 ในปี พ.ศ. 2491⁷ จากปัญหาการดื้อยาเพนิซิลินที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทำให้มีการพัฒนายาชนิดใหม่คือ เตตราซัยคลิน (tetracycline) อิริโทรมัยซิน (erythromycin) คลอแรมฟินิคอล (chloramphenicol) และสเตรปโตมัยซิน (streptomycin) โดยในระยะแรกยาสามารถใช้รักษาอาการติดเชื้ออย่างได้ผล แต่ต่อมาพบว่าเชื้อสามารถเกิดการดื้อยาได้อย่างรวดเร็ว เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะที่สำคัญมี 3 ชนิดคือ methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), vancomycin intermediate *S. aureus* (VISA) และ vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA)

- เชื้อ methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)

จากการที่เชื้อ *S. aureus* ดื้อยาเพนิซิลินเพิ่มมากขึ้นจึงเกิดการพัฒนายาเพนิซิลินให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น โดยในปี พ.ศ. 2503 มีการพัฒนายาเพนิซิลินกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic penicillin) โดยการเปลี่ยนแปลง side chain ของ penicillin-G ทำให้ได้ยาชนิดใหม่ เช่น เมทธิซิลลิน (methicillin) นาฟซิลลิน (nafcillin) และออกซาซิลลิน (oxacillin) ซึ่งมีคุณสมบัติทนทานต่อการย่อยของเอนไซม์บีตา-แลคทาเมส จึงใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา *S. aureus* ที่ดื้อยา แต่ในปี พ.ศ. 2504 เริ่มพบเชื้อดื้อยาเมทธิซิลลิน หรือ methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) โดยทั่วไป *S. aureus* จะไวต่อยาปฏิชีวนะบีตา-แลคแตม เนื่องจากยาปฏิชีวนะเข้าไปแย่งจับกับ PBPs (penicillin binding proteins) ที่ทำหน้าที่ในการเร่งปฏิกิริยาการเชื่อมพันธะเพปไทด์ระหว่าง N-acetylmuramic acid ของโมเลกุลในการสร้างเปปติโดไกลแคน (peptidoglycan) แต่เชื้อ MRSA มีการ

พัฒนากลไกในการสร้าง PBP2a ซึ่ง PBP2a มีคุณสมบัติในการจับกับยาปฏิชีวนะบีตา-แลคแตม ได้ต่ำมาก ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะบีตา-แลคแตม เช่น เพนิซิลิน หรือเพนิซิลินกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic penicillin) เช่น ออกซาซิลลิน และเมทธิซิลลิน จึงไม่ได้ผลกับเชื้อกลุ่ม MRSA⁸ นอกจากนี้เชื้อ MRSA ยังสามารถต้านยาปฏิชีวนะชนิดอื่นด้วย เช่น แอมพิซิลลิน (ampicillin) เมทธิซิลลิน นาฟซิลลิน (nafcillin) เซฟาโลสปอริน (cephalosporin) เตตราซัยคลิน อิริโทรมัยซิน คลอแรมฟินิคอล สเตรปโตมัยซิน และแวนโคมัยซิน (vancomycin) เป็นต้น และนอกจากนี้เชื้อ MRSA ยังสามารถสร้างเอนไซม์บีตา-แลคทาเมส มาทำลายโครงสร้างบีตา-แลคแตมของยาปฏิชีวนะในกลุ่มนี้ เช่น ออกซาซิลลิน เรียก *S. aureus* สายพันธุ์นี้ว่า borderline oxacillin resistant *S. aureus* (BORSA) ซึ่งสามารถรักษาด้วยยาปฏิชีวนะร่วมกัน เช่น ampicillin/sulbactam และ amoxicillin/clavulanate เป็นต้น นอกจากนี้การดื้อยาเมทธิซิลลินยังเกิดจากการเพิ่มจำนวนของ PBP ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ PBP2a เรียกสายพันธุ์นี้ว่า modified PBP *S. aureus* (MODSA) แต่ทั้ง BORSA และ MODSA มักไม่ดื้อยาปฏิชีวนะข้ามไปกลุ่มอื่น¹

- เชื้อ vancomycin intermediate *S. aureus* (VISA) และ vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA)

การระบาดของเชื้อ MRSA เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในโรงพยาบาลและแพร่ขยายไปทั่วโลกทั้งในยุโรป เอเชีย และอเมริกา ด้วยคุณสมบัติการดื้อยาปฏิชีวนะได้หลายชนิดทำให้การรักษาด้วยยาชนิดเดิมเริ่มไม่ได้ผลทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อมีอาการรุนแรงเนื่องจากเชื้อมีการลุกลามมากขึ้นจนทำให้อัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงเกิดการคิดค้นยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ขึ้น คือ แวนโคมัยซิน โดยเริ่มใช้ยานี้ในปี พ.ศ. 2533 พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาอาการติดเชื้อ MRSA ได้ดี แต่หลังจากนั้น ในปี พ.ศ. 2539 พบว่าเชื้อ MRSA เริ่มต้านทานยาแวนโคมัยซินในระดับปานกลาง (MIC ≥ 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) เรียกว่า vancomycin intermediate *S. aureus* (VISA) โดยมีการ

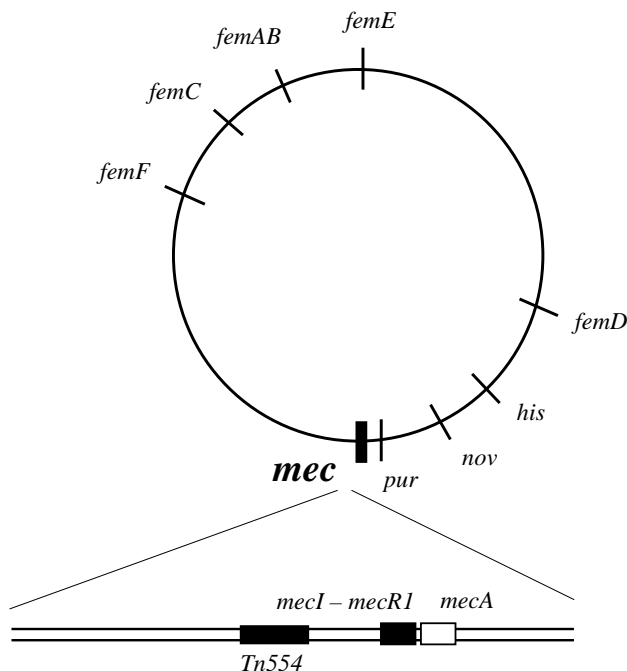
ตรวจพบเชื้อ VISA เป็นครั้งแรกในญี่ปุ่นในผู้ป่วยโรคปอดบวมที่ติดเชื้อ MRSA หลังจากนั้นพบว่ามีการระบาดไปในหลายทวีปทั้งเอเชีย ยุโรป และอเมริกา และในปี พ.ศ. 2545 ตรวจพบเชื้อ *S. aureus* ที่สามารถต้านยาแวนโคไมซินได้ในระดับสูง (MIC ≥ 16 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) เรียกว่า vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA) ในผู้ป่วยในโรงพยาบาลประเทศอเมริกา และมีรายงานว่าพบเชื้อ VISA และ VRSA ในผู้ป่วยหลายๆ ประเทศ⁹

กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะของ MRSA, VISA และ VRSA

เชื้อ MRSA เกิดจากเชื้อ *S. aureus* ที่มีวิวัฒนาการในการต้านยาปฏิชีวนะชนิดคลินดิงไซด์และเตตราไซคลิน โดยสามารถสร้างเอนไซม์ PBP2a ซึ่งควบคุมด้วยกลุ่มยีน *mec* ที่มีขนาดประมาณ 30 - 50 kb อยู่บนโครโมโซมและจะพบในสายพันธุ์ MRSA เท่านั้น (รูปที่ 2) ภายในกลุ่มยีน *mec* ประกอบ ด้วยยีน *mecA*, *mecI* และ *mecR1* ที่มีหน้าที่แตกต่างกัน โดยยีน *mecA* ซึ่งทำหน้าที่สร้างเอนไซม์

PBP2a จะถูก ควบคุมโดยยีน *mecI* และ *mecR1* ที่อยู่ด้าน upstream ของ *mecA* promoter ในกรณีของเชื้อ MRSA จะเกิด mutation ที่ตำแหน่ง *mecI* และ *mecR1* ทำให้ *mecA* สามารถสร้าง PBP2a ได้

โดยทั่วไป เชื้อ *S. aureus* สายพันธุ์ปกติจะสร้าง PBP 4 ชนิด โดยมีหน้าที่หลักในการเชื่อมพันธะเพปไทด์ (cross-link) ของโมเลกุล D-alanyl-D-alanine residue กับเอน-อะซิติลไมวรามิก แอซิด (N-acetylmuramic acid) เพื่อสร้าง peptidoglycan ที่เป็นโครงสร้างของผนังเซลล์ ดังนั้นยากกลุ่มบีตา-แลคแตม ซึ่งมีกลไกในการเข้าทำลายโดยจับกับบริเวณ active site ของ PBPs และส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทำให้เชื้อมีผนังเซลล์ที่ไม่สมบูรณ์ ซึ่งจะทำให้เชื้อไม่สามารถอยู่รอดได้ อย่างไรก็ตาม เชื้อ MRSA จะสร้างเอนไซม์ PBP2a ที่มีบริเวณ active site เปลี่ยนไป และทำให้ยากกลุ่มบีตา-แลคแตม เข้าจับไม่ได้ (หรือได้น้อยมาก) ด้วยเหตุนี้ ยานในกลุ่มบีตา-แลคแตมจึงใช้ไม่ได้ผลสำหรับการรักษาการติดเชื้อ MRSA⁸



รูปที่ 2 ตำแหน่งของกลุ่มยีน *mec* บนพลาสมิดของ MRSA¹¹

เมื่อเปรียบเทียบกลไกการดื้อยาของเชื้อ *S. aureus* กับเชื้อ MRSA พบว่า เชื้อ MRSA จะมีประสิทธิภาพในการดื้อยามากกว่าเชื้อ *S. aureus* ที่มีเอนไซม์ บีตาแลคตาเมส เนื่องจากการทำงานของบีตาแลคตาเมสจะขึ้นอยู่กับปริมาณของเอนไซม์ที่เชื้อสามารถสร้างได้ตลอดจนชนิดของยาที่ใช้ ถ้าใช้ยาในปริมาณที่มากกว่าเอนไซม์บีตาแลคตาเมสจะกำจัดได้ ก็สามารถยับยั้งเชื้อได้ ในขณะที่เชื้อ MRSA จะสร้าง PBP2a ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของยากุ่มนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยที่ปริมาณและชนิดของยาจะไม่มีผลต่อเชื้อ MRSA^{8,10}

จากการระบาดของเชื้อ MRSA ทำให้มีการพัฒนายาในกลุ่ม glycopeptide คือ แวนโคมัยซิน เพื่อนำมาใช้ในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA แต่การปรับตัวของ MRSA ทำให้สามารถต้านยาแวนโคมัยซินได้อย่างรวดเร็ว โดยมีการตรวจพบเชื้อที่สามารถต้านยาแวนโคมัยซินที่ความเข้มข้นปานกลาง (MIC \geq 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) หรือ VISA ในโรงพยาบาลประเทศญี่ปุ่น ปี พ.ศ. 2540 สำหรับกลไกการต้านยาแวนโคมัยซิน พบว่า เชื้อสามารถสร้าง D-alanyl-D-alanine residue ซึ่งเป็น precursor ของการสร้างผนังเซลล์ให้มีจำนวนมากกว่าปกติ ทำให้ผนังเซลล์หนาขึ้นและจะมี D-alanyl-D-alanine residue ส่วนหนึ่งที่จับกับยาทำให้ยาไม่สามารถเข้าไปภายในเซลล์ได้ VISA จึงสามารถต้านยาแวนโคมัยซินที่ระดับปานกลางได้เท่า นั้นเนื่องจากเมื่อปริมาณยาเพิ่มขึ้นมากเกินไป D-alanyl-D-alanine residue จะจับกับยาได้ทำให้ VISA ไม่สามารถต้านทานยาแวนโคมัยซินที่ความเข้มข้นสูงได้ เชื้อ VRSA มียีน *van* ซึ่งสันนิษฐานว่าได้รับการถ่ายทอดมาจากแบคทีเรียชนิด *Enterococcus* spp. ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญในโรงพยาบาล สามารถต้านยาปฏิชีวนะได้หลายชนิดรวมถึงยาแวนโคมัยซินด้วย กลุ่มยีน *van* มี 5 ชนิด คือ *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD* และ *vanE* โดยยีน *vanA* มีคุณสมบัติต้านยาแวนโคมัยซินได้ และยีน *vanA* ที่พบในเชื้อ VRSA ก็เป็นสาเหตุสำคัญของการดื้อยาแวนโคมัยซินของเชื้อ VRSA และรวมถึงยาในกลุ่ม

glycopeptides อื่นๆ ด้วย สำหรับกลไกการดื้อยาก็คือการเปลี่ยนแปลง precursor ของโครงสร้างผนังเซลล์จาก D-alanyl-D-alanine residue เป็น D-alanine-D-lactate โดยการควบคุมของยีน *vanA* ทำให้ยาแวนโคมัยซินไม่สามารถจับกับโมเลกุลเป้าหมายได้ โดยพบว่าทำให้ยาลดประสิทธิภาพลงถึง 1,000 เท่า นอกจากนี้ยังพบยีน *Tn1546* ซึ่งเป็น transposon gene ทำให้ยีน *vanA* สามารถถ่ายทอดสู่พลาสมิดและแพร์สูแบคทีเรียอื่นอีกด้วย¹¹

การระบาดของเชื้อ MRSA, VISA และ VRSA

เชื้อ MRSA เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้ในโรงพยาบาล มีคุณสมบัติดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิด และสามารถแพร่กระจายได้ง่าย สำหรับการระบาดของเชื้อในกลุ่ม MRSA มักพบในผู้ป่วยที่รักษาตัวในโรงพยาบาล โดยเฉพาะผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยหนักหรือได้รับผลจากการผ่าตัดและมักพบในพื้นที่ชุมชนแออัด ส่วนใหญ่การติดเชื้อ MRSA นอกโรงพยาบาลมักเป็นการติดเชื้อที่ผิวหนังและอาจมีอาการรุนแรงได้ เนื่องจากเชื้อมีการดื้อยาได้หลายชนิดซึ่งทำให้เกิดปัญหาในการรักษายุ่งยากเนื่องจากต้องใช้ยาร่วมกันหลายชนิดสิ้นเปลืองเงินและทำให้ต้องคิดค้นยาตัวใหม่มาทำการรักษา ปัจจุบันพบการระบาดของเชื้อ MRSA VISA และ VRSA ได้ทั่วไปตามโรงพยาบาลต่างๆ ของโลก (ตารางที่ 2)

เชื้อ *S. aureus* เป็นหนึ่งในเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลที่พบบ่อยในประเทศไทย สำหรับการระบาดของ MRSA, VISA และ VRSA ในประเทศไทย มีรายงานว่าพบสายพันธุ์ MRSA ในประเทศไทยมานานกว่า 15 ปี ส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ที่ได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยในโรงพยาบาล จากการศึกษาการระบาดของ MRSA ในโรงพยาบาลต่างๆ ระหว่างปี พ.ศ. 2537-2539 พบว่าจากสิ่งส่งตรวจจำนวน 105 ตัวอย่าง พบ MRSA ร้อยละ 69 และ BORSA ร้อยละ 10 และ MODSA ร้อยละ 21 จากการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาสาร นครเชียงใหม่ ในปี พ.ศ. 2538 พบ MRSA จำนวน 72 สายพันธุ์ และข้อมูลจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ตารางที่ 2 ข้อมูลการระบาดของ MRSA, VISA และ VRSA

ปี พ.ศ.	การระบาด	สถานที่	ประเทศ
2539-2543	MRSA	โรงพยาบาล	ฝรั่งเศส ¹²
2539-2543	MRSA	โรงพยาบาล	กรีซ ¹³
2546-2547	MRSA	โรงพยาบาล	ตูนิเซีย ¹⁴
2545	MRSA	โรงพยาบาลและชุมชน	จาไมกา ¹⁵
2541-2544	VISA	โรงพยาบาล	ตุรกี ¹⁶
2544	VISA	โรงพยาบาล	ฝรั่งเศส ¹⁷
2546-2547	VISA	โรงพยาบาล	อิสราเอล ¹⁸
2548	VRSA	โรงพยาบาล	อเมริกา ¹⁹

ปี พ.ศ. 2541 ตรวจ พบ MRSA จำนวน 100 สายพันธุ์²⁰ และรายงานจากแหล่งข้อมูลของศูนย์ฝั่กแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้รับตัวอย่างเชื้อที่ส่งมาจากโรงพยาบาลเครือข่ายสมาชิก 33 แห่ง ของโครงการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ พบว่าในปี พ.ศ. 2546 พบเชื้อ *S. aureus* จำนวนทั้งสิ้น 550 สายพันธุ์ พบเชื้อ MRSA จำนวน 330 สายพันธุ์ ในปี พ.ศ. 2547 พบเชื้อ *S. aureus* จำนวน 312 สายพันธุ์ เป็น MRSA จำนวน 90 สายพันธุ์ และจากการทดสอบหาค่า MIC ของยาแวนโคมัยซินต่อเชื้อ *S. aureus* จำนวน 485 สายพันธุ์ พบว่ามีค่า MIC อยู่ระหว่าง 0.75-3.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม จากผลการศึกษาทั้งหมดทำให้เห็นว่า เชื้อ *S. aureus* ที่ทดสอบยังมีความไวต่อยาแวนโคมัยซินแต่เชื้อในกลุ่ม MRSA บางสายพันธุ์ให้ค่า MIC สูงขึ้นถึง 3.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัมแสดงให้เห็นแนวโน้มนการดื้อยาแวนโคมัยซินที่เพิ่มขึ้น²¹

การควบคุมการระบาดของ MRSA ภายในโรงพยาบาล

• การควบคุมป้องกันด้วยวิธีทางกายภาพ

การรักษาการติดเชื้อ MRSA มักต้องใช้ยาปฏิชีวนะที่มีราคาแพง มีผลข้างเคียงมาก นอกจากนี้ยังมีอัตราการตายสูงกว่าการติดเชื้อด้วยสายพันธุ์ปกติ ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อโดยมาตรการป้องกันการ

แพร่กระจายของเชื้อ MRSA จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ หรือผู้ที่มีเชื้อนี้อยู่โดยไม่แสดงอาการ ทั้งในผู้ป่วยและบุคลากรการแพทย์จึงมีความสำคัญและจำเป็น การป้องกันการระบาดทำได้โดยการแยกห้องผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA และผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่นไว้ต่างหาก และจำกัดการเคลื่อนย้ายผู้ป่วย ในส่วนของบุคลากรที่ปฏิบัติงานกับผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับเลือด เสมหะ หนอง หรือสารคัดหลั่งต่างๆ ของผู้ป่วยติดเชื้อ และรวมถึงอุปกรณ์ต่างๆ ภายในห้องผู้ป่วยด้วย เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากผู้ป่วยสู่ตัวบุคลากร และหลังจากปฏิบัติงานต้องรีบล้างมือให้สะอาดทันที เพื่อป้องกันการแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นและสิ่งแวดล้อมภายนอก โดยเฉพาะผู้ป่วยในห้องฉุกเฉินที่มีอัตราการติดเชื้อที่สูงและเสี่ยงต่อการเสียชีวิตทำให้ต้องมีวิธีป้องกันการติดเชื้ออย่างเป็นระบบ ผู้ปฏิบัติงานต้องสวมเสื้อคลุมและถุงมือ และต้องล้างมือและฉีดแอลกอฮอล์ที่มีมือเพื่อฆ่าเชื้อหลังจากสัมผัสกับผู้ป่วยแล้ว นอกจากนี้ยังต้องจำกัดการเข้าเยี่ยมผู้ป่วยด้วย ในหลายประเทศในทวีปยุโรปสามารถควบคุมการติดเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลได้ โดยควบคุมความสะอาดและสุขอนามัยของผู้ป่วยและบุคลากรการแพทย์ เพื่อป้องกันการแพร่ของ MRSA ระหว่างกัน โดยพบว่าในประเทศเดนมาร์กการใช้วิธีนี้ช่วยลดการระบาดของเชื้อ MRSA จากร้อยละ 15 ในปี พ.ศ.

2518 เหลือเพียงร้อยละ 0.2 ในปี พ.ศ. 2527 ในปัจจุบัน การระบาดของเชื้อ MRSA เป็นปัญหาไปทั่วโลกและมีสายพันธุ์ที่หลากหลาย การตรวจสอบและการเฝ้าระวังการระบาด และรักษาสุขอนามัยอย่างเคร่งครัดจะช่วยลดการระบาดของ MRSA ลงได้มาก เช่น ในประเทศแถบสแกนดิเนเวียมีการระบาดของ MRSA ที่ต่ำมาก ดังนั้น การเฝ้าระวังและการป้องกันการแพร่ระบาดโดยการรักษาสุขอนามัยที่ดีทำให้สามารถควบคุมเชื้อได้ดีกว่าการใช้ยาปฏิชีวนะที่มีราคาแพง อย่างไรก็ตามมาตรการเหล่านี้ก็ต้องใช้งบประมาณจำนวนมากและต้องอาศัยความร่วมมือของบุคลากร²²⁻²³

• การควบคุมด้วยวิธีทางเคมี

การป้องกันการระบาดของเชื้อ MRSA ในโรงพยาบาล นอกจากการรักษาสุขอนามัยของบุคลากรที่ปฏิบัติงานแล้ว การรักษาความสะอาดของสิ่งแวดล้อมภายในโรงพยาบาลก็สำคัญ เนื่องจากอุปกรณ์ต่างๆ ที่สัมผัสกับผู้ป่วยจะมีเชื้อปนเปื้อนสูง ดังนั้นการกำจัดเชื้อโรคจะมีวิธีการที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับความเหมาะสมของอุปกรณ์และสถานที่ สารที่ใช้ในการล้างส่วนใหญ่เป็นสบู่และสารซักฟอก แต่ก็ไม่สามารถฆ่าเชื้อได้ ดังนั้นจึงควรมีการนำสารฆ่าเชื้อ (disinfectant) ที่สามารถทำลายเชื้อทั้งหมดยกเว้นสปอร์ของแบคทีเรีย เช่น ฟีนอล ไอโอดีน และคลอรีน เป็นต้น

• การควบคุมป้องกันด้วยยาปฏิชีวนะ

จากปัญหาเชื้อ *S. aureus* ที่คือยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะสายพันธุ์ MRSA ทำให้เกิดการพัฒนายาใหม่ๆ ขึ้นมาตลอดในช่วงปี พ.ศ. 2518-2542 แต่ยาที่ใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพนั้นมีน้อย และก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาอย่างรวดเร็ว ตัวอย่างเช่น ยา fluoroquinolones ที่นำมาใช้ยับยั้งเชื้อ MRSA แต่พบว่าเชื้อสามารถต้านยาได้อย่างรวดเร็ว ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังมียาที่สามารถยับยั้งเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น แวนโคมัยซิน, teicoplanin, quinupristin/dalfopristi, linezolid, daptomycin และ everninomicin เป็นต้น โดยยาเหล่านี้ใช้ได้ผลกับเชื้อ MRSA แม้ว่าพบการดื้อยา quinupristin/

dalfopristi ที่เกิดจากการควบคุมของยีน *vgaA* และ *vgaB* มีผลทำให้ยาถูกกำจัดออกจากเซลล์ (efflux) แต่ก็พบได้น้อยมาก สำหรับการรักษาในโรงพยาบาลยังไม่มีปัญหามากนักเนื่องจากมาตรการการให้ปริมาณยาเคร่งครัด เช่น ในประเทศอังกฤษ แพทย์จะแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ เช่น linezolid, daptomycin, everninomicin, lipoglycopeptide, tigecycline และ monocyclone ในการรักษาการติดเชื้อสำหรับแบคทีเรียแกรมบวกในควมถี่ 2-3 ครั้งต่อวัน การคิดค้นยาปฏิชีวนะชนิดใหม่เกิดขึ้นไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับการอุบัติการณ์ของเชื้อ MRSA ที่เกิดขึ้น ใหม่ๆ ที่มีความหลากหลายของสายพันธุ์ ตลอดจนแนวโน้มที่มากขึ้นของสายพันธุ์ที่จะคือยาปฏิชีวนะ ดังนั้นการคิดค้นยาปฏิชีวนะใหม่ๆ ที่จะนำมาใช้ในการรักษาควรมีมาตรการและขั้นตอนอย่างรอบคอบและใช้เท่าที่จำเป็นเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด และทำให้เกิดการต้านทานน้อยที่สุด บางครั้งต้องมีการส่งวนยาบางชนิด เช่น แวนโคมัยซินไว้ใช้ในยามที่จำเป็น^{1,3,10}

สารชีวภาพที่มีฤทธิ์ยับยั้ง MRSA

มีรายงานการพบสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียก่อโรค โดยเฉพาะ MRSA จากหลายๆ แหล่งที่แตกต่างกัน เช่น พืช แบคทีเรีย หรือรา ดังนั้นสารที่ได้จึงมีความหลากหลาย มีคุณสมบัติและประสิทธิภาพแตกต่างกัน ตัวอย่างสารสกัดจากพืช ได้แก่ สารสกัดของ *Alchornea cordiflora* มีฤทธิ์ยับยั้ง MRSA โดยมีค่า MICs เท่ากับ 1.6-3.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร²⁴ สารสกัดจาก *Hypericum foliosum* สามารถยับยั้ง MRSA และ *S. aureus* สายพันธุ์คือยาปฏิชีวนะหลายชนิด (multi-drug resistant *S. aureus*)²⁵ สารสกัดจากรากของ *Erythrina poeppingiana* เป็นสารกลุ่ม isoflavanoid ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง MRSA โดยมีค่า MICs เท่ากับ 12.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร²⁶ สำหรับตัวอย่างสารสกัดจากแบคทีเรีย ได้แก่ *Streptomyces* spp. สามารถผลิตสารกลุ่ม bisanthraquinone ที่มีคุณสมบัติยับยั้งเชื้อ

แบคทีเรียก่อโรค เช่น vancomycin resistant *Enterococcus faecium* (VRE), MRSA และ TRSA (tetracycline resistant *S. aureus*) โดยมีค่า MICs เท่ากับ 0.11, 0.23 และ 0.90 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ²⁷ และสารสกัดจาก *Bacillus pumilus* สายพันธุ์ WAPB4 ที่แยกได้จากดินในประเทศไทยแสดงผลในการยับยั้งเชื้อ MRSA และ VRE²⁸

สรุป

เชื้อ *S. aureus* เป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบได้บ่อยในโรงพยาบาล สายพันธุ์ MRSA ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากเนื่องจากสามารถต้านยาปฏิชีวนะได้หลายชนิด และมีแนวโน้มที่จะพบ MRSA และสายพันธุ์ใหม่ๆ ที่มีความสามารถในการต้านยาปฏิชีวนะมากขึ้น โดยเฉพาะสายพันธุ์ VISA และ VRSA ที่ดื้อต่อยาแวนโคมาซิน เป็นต้น ดังนั้นการศึกษาและวิจัยถึงสาเหตุ กลไกในการติดเชื้อและการแพร่ระบาดของเชื้อ MRSA จึงมีความสำคัญอย่างมาก การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างถูกวิธีเพื่อป้องกันการดื้อยาปฏิชีวนะ นอกจากจะช่วยลดอัตราการดื้อยาแล้วยังช่วยลดต้นทุนการรักษา การค้นหาแหล่งของสารปฏิชีวนะที่สามารถยับยั้งเชื้อ MRSA ก็เป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ

เอกสารอ้างอิง

1. Livermore MD. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:310.
2. นางลักษณ์ สุวรรณพินิจ. แบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับโรค. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: โนเบิล พริ้น; 2544.

3. Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1000-18.
4. Nester E, Anderson D, Roberts CE Jr, et al. *Microbiology: a human perspective*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
5. Brewer JD, Hundley MD, Meves A, et al. *Staphylococcal* scalded skin syndrome and toxic shock syndrome after tooth extraction. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:342-6.
6. Iwatsuki K, Yamasaki O, Morizane S, et al. *Staphylococcal* cutaneous infection: invasion, evasion and aggression. *J Dermatol Sci* 2006; 42:203-14.
7. Barber M, Rozwadowska DM. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* 1948; 252:641-4.
8. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984;158:513-6.
9. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:398-408.
10. Chambers HF. Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implication. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:781-91.
11. Tenover FC. Mechanism of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006;119: S3-10.

12. Talon D, Deliere E, Bertrand X. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains susceptible to tobramycin. Int J Antimicrob Agents 2002;20:174-9.
13. Petinaki E, Miriagou V, Tzouveleki LS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospitals of central Greece. Int J Antimicrob Agents 2001;18:61-5.
14. Nejma MB, Mastouri M, Frih S, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Tunisia. Diagn Microb Infect Dis 2005;55:21-6.
15. Brown PD, Ngeno C. Antimicrobial resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from hospital and community source in southern Jamaica. Int J Infect Dis 2006;11:220-5.
16. Sancak B, Eris S, Menemenlioglu D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. J Antimicrob Chemother 2005;56:519-23.
17. Lassence DA, Hidri N, Timsit JF. Control and outcome of a large outbreak of colonization and infection with glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. Clin Infect Dis 2006;42:170-8.
18. Mour Y, Rahav G, Belausov N, et al. Prevalence and characteristics of heteroresistant vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care center. J Clin Microbiol 2007;45:1511-5.
19. Julian K, Kosowska-Shick K, Whitener C, et al. Characterization of a daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strain in a patient with endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3445-8.
20. พรรณพิศ สุวรรณกุล, ชุษณา สวณกระต่าย, อีรพงษ์ ตัณฑวิเชียร. An update on infectious disease. กรุงเทพมหานคร: สทรีท พรีนติ้ง; 2549.
21. ประภาวดี ติชยาธิคม, สมใจ ไผ่สมบุญ, สุชาดา แซ่ซื่อ, และคณะ. ข้อมูล *Staphylococcus aureus* ด้อยจากศูนย์ฟางแห่งชาติ มกราคม 2546 - มิถุนายน 2547 [homepage on the Internet]. นนทบุรี: สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2547 [เข้าถึงเมื่อ 5 กุมภาพันธ์ 2552]. เข้าถึงได้จาก <http://narst.dmsc.moph.go.th/another/file/S%20aureus.htm>
22. Dancer JS. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. Lancet Infect Dis 2007;8:101-13.
23. สมหวัง ด่านชัยวิจิตร. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection). พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: แอล ที เพรส จำกัด; 2544.
24. Pesewu GA, Cutler RR, Humber PD. Antibacterial activity of plants used in traditional medicines of Ghana with particular reference to MRSA. J Ethnopharmacol 2007;166:102-11.
25. Gibbons S, Moser E, Hausmann S, et al. An anti-Staphylococcal acylphloroglucinol from *Hypericum foliosum*. Phytochemistry 2005;66:1472-5.
26. Tanaka H, Sato M, Oh-Uchi T, et al. Antibacterial properties of a new isoflovanoid from *Erythrina poeppigiana* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Phytomedicine 2004;11:331-7.
27. Sosha AM, LaPlante KL, Rowley D. New

bisanthraquinone antibiotics and semi synthetic derivatives with potent activity against clinical *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates. *Bioorgan Med Chem* 2006; 14:8446-54.

28. Aunpad R, Na-Bangchang K, Pipatsatitpong D. Bacteriocins with anti-MRSA activity produced by water and soil isolated bacteria. *Ann Microbiol* 2007;57:9-14.