

# ฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียของซีรัม: ความรู้ในปัจจุบัน

นลินี อัครวาทย์ พ.บ.

ฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียของซีรัม (serum bactericidal activity) เป็นมาตรการสำคัญอย่างหนึ่งของร่างกายในการป้องกันภาวะแบคทีเรียมีเยื่อ, เสพติคีมีเยื่อ และเสพติค็อกค. นอกจากนั้นฤทธิ์นี้ยังป้องกันการเกิดโรคในบางอวัยวะที่ไม่ใช่กระแสเลือดได้ด้วย เช่น ลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ, ไซเอนเทอร์ค เป็นต้น โดยที่อวัยวะดังกล่าวมักจะมีการสัมผัสโดยตรงหรือโดยทางอ้อมกับกระแสเลือด จึงนับได้ว่าฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียของซีรัมเป็นวิธีทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ได้ผลดีวิธีหนึ่ง

กลไกขั้นพื้นฐานในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของซีรัม คือ การที่แบคทีเรียในกระแสเลือดกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ในซีรัม ทำให้มีการกระตุ้นระบบนี้ไปจนถึงจุดที่เกิดการฆ่าแบคทีเรีย ซึ่งส่วนใหญ่เกิดโดยมี bacteriolysis ร่วมด้วย

โดยทั่วไป แบคทีเรียแกรมลบทั้งทรงแท่งและทรงกลมจะไวต่อฤทธิ์การฆ่าด้วยซีรัม ส่วนแบคทีเรียแกรมบวกไม่ไวต่อฤทธิ์นี้. อย่างไรก็ตามในทางเวชปฏิบัติเราพบได้ว่าทั้งแบคทีเรียแกรมลบและแบคทีเรียแกรมบวกเป็นสาเหตุของแบคทีเรียมีเยื่อและเสพติคีมีเยื่อได้. อีกทั้งยังพบว่าแบคทีเรียแกรมลบเป็นสาเหตุได้บ่อยกว่าเสียด้วย. ดังนั้นจึงมีการศึกษาเป็นระยะๆ ถึงกลไกการไวและดื้อต่อฤทธิ์การฆ่าด้วยซีรัมนี้, และประโยชน์ที่อาจนำมาใช้ได้ทางปฏิบัติ.

ในการศึกษาที่ละเอียดพบว่า แบคทีเรียแกรมลบกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ทั้ง classical และ alternative pathway. การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ทาง classical นั้นพบว่าต้องการแอนติบอดีจำเพาะ เพื่อประกอบเป็นสารเชิงซ้อนแอนติเจน-แอนติบอดีด้วย. ดังนั้นทั้งระบบคอมพลีเมนต์และแอนติบอดีในซีรัมมีส่วนประกอบในการฆ่าแบคทีเรียในซีรัม. การศึกษารายละเอียดของการที่คอมพลีเมนต์ทำให้เกิด bacteriolysis นำไปสู่ความเข้าใจเรื่องการดื้อต่อซีรัม (serum resistance) ของแบคทีเรียบางตัว.

ในการฆ่าแบคทีเรียของซีรัม, Goldman และคณะพบว่าแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องในการฆ่าเชื้อคือ IgM และคอมพลีเมนต์ที่เกี่ยวข้องที่ศึกษาได้ชัดเจนคือ C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub> และ C<sub>6</sub>, และในที่สุดก็มีความเกี่ยวข้องกับ cascade ทั้งหมดของคอมพลีเมนต์, โดยจะมีการสร้าง membrane attack complex (MAC) ขึ้น แล้ว MAC นี้จะไป insert หรือ deposit กับ bacterial envelope และเกิด bacteriolysis ขึ้น ถ้าเกิดขึ้นกับระบบ classical ก็จะใช้ IgM, แต่ถ้าเกิดทาง alternative ก็ไม่ต้องใช้ IgM ในการฆ่าแบคทีเรีย.

เมื่อมีการเกาะหรือการสอดของ MAC ที่เกราะหุ้มของแบคทีเรียเกิดขึ้นแล้ว ก็จะมี lysozyme มาช่วยเร่งปฏิกิริยา bacteriolysis ด้วย. การเกิดและการเกาะของ MAC นี้เกิดได้ทั้งในระบบคอมพลีเมนต์ classical และ alternative. ในช่วงนี้ต้องใช้ C<sub>5</sub> ถึง C<sub>6</sub> เท่านั้น.

ในการศึกษาละเอียดถึงส่วนของเกราะหุ้มแบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับการเกาะของ MAC พบว่าเกราะหุ้มที่กล่าวถึงคือ ส่วน lipopolysaccharide ของเซลล์ของแบคทีเรีย. ส่วนแคปซูลของแบคทีเรียไม่เกี่ยวข้องในการเกาะของ MAC.

นอกจากนั้นยังพบว่ามีกลไกอื่นที่ช่วยในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียบางตัวนอกจากที่กล่าวแล้ว เช่น พบว่าฤทธิ์การฆ่า *V. cholerae* ของซีรัมถูกกระตุ้นโดย F (ab<sup>1</sup>)<sub>2</sub> fragment และแคลเซียม, หรือพบว่าในการฆ่าแบคทีเรียต้องอาศัยการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ทั้ง 2 ทาง เป็นต้น.

การดื้อต่อฤทธิ์ฆ่าเชื้อของซีรัม พบว่าไม่เกี่ยวข้องกับการสะกัดกันการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์. แต่พบว่า MAC ไม่สามารถที่จะเกาะกับ bacterial membrane ได้, หรืออาจเกาะได้แต่ถูกขับออกมาอีก, หรืออาจเกาะแล้วไม่ทำให้แบคทีเรียตาย. การศึกษาถึงสาเหตุของปรากฏการณ์เหล่านี้พบว่า สาเหตุที่สำคัญที่สุดคือการเปลี่ยนแปลงที่โครงสร้างของ lipopolysaccharide.

นอกจากกลไกด้านคอมพลีเมนต์และ MAC ดังกล่าวแล้ว, ยังมีผู้ศึกษาบางกลุ่มพบหลักฐานว่าฤทธิ์การฆ่าเชื้อแบคทีเรียของ

\*สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สัมพันธ์กับแอนติบอดีและ phagocytosis โดยนิวโทรฟิลเป็นสิ่งสำคัญ, ในกลุ่มที่มีหลักฐานเช่นนี้พบว่า แคปซูลของเชื้อเป็นต้นเหตุของการติดต่อสัมพันธ์

ในการศึกษาฤทธิ์การฆ่าเชื้อแบคทีเรียของซีรัม ส่วนใหญ่หรือทั้งหมดเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง มีส่วนน้อยที่มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง. ดังนั้นปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่งในการแปลผลการติดต่อหรือการไวต่อสัมพันธ์ของเชื้อ คือ สภาพแวดล้อมในการทำการทดลอง. ในปัจจุบันยังไม่มีการตกลงกันในระดับสากลว่าจะใช้สภาพแวดล้อมเช่นใดเป็นมาตรฐาน. Taylor ซึ่งเป็นผู้ที่ศึกษาและรวบรวมเกี่ยวกับเรื่องนี้ไว้มาก ได้ให้คำจำกัดความว่าการไวต่อสัมพันธ์ของเชื้อแบคทีเรียหมายถึง การที่เชื้อที่มีชีวิตมีการลดจำนวนอย่างมีนัยสำคัญเมื่อมีการ incubate กับซีรัมเป็นระยะเวลาที่นานพอสมควร, และที่สำคัญคือจะไม่พบหลักฐานการทวีจำนวน (replicating) ของเชื้อเลย. เขาแนะนำว่าคำว่า "serum resistance" ควรสงวนไว้ใช้เฉพาะกับเชื้อที่ติดต่อสัมพันธ์เมื่อทำการทดสอบในระยะต้นของ logarithmic โดยที่มีจำนวนของสาร bactericidal ในระบบการทดลองอยู่มากเกินพอ.

ในวารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพฉบับนี้ สุวรรณาทระกูลสมบูรณ์ และคณะ ได้ศึกษาฤทธิ์การฆ่าเชื้อแบคทีเรียของซีรัมต่อเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญทางคลินิกหลายตัว. ในการศึกษาพบว่า มีประเด็นที่น่าสนใจอยู่ 2 อย่าง คือ การที่เชื้อทรงแท่งแกรมลบเกือบทุกสายพันธุ์ที่นำมาทดสอบ ติดต่อฤทธิ์การฆ่าของซีรัม และการที่เชื้อสัลโมเนลลาไวต่อสัมพันธ์, ซึ่งผลการทดลองนี้ต่างไปจากรายงานจากประเทศอื่นพอสมควร. ยังไม่ทราบถึงกลไกที่ทำให้เกิดผลทั้ง 2 อย่างนี้. แต่เชื้อทรงแท่งแกรมลบในประเทศไทย อาจมี LPS ที่ต่างไปหรือมีความผิดปกติของแคปซูลและ/หรือการกินเชื้อโดยนิวโทรฟิล ซึ่งถ้าเป็นจริงก็เป็นสิ่งที่น่าหวั่นวิตก, เพราะพบว่าทั้ง 2 กรณีทำให้ virulence ของเชื้อรุนแรงขึ้น และอาจเกี่ยวข้องถึงการดื้อยาปฏิชีวนะด้วย. ส่วนการที่เชื้อสัลโมเนลลาไวต่อการฆ่าของซีรัม อาจแสดงถึงการทำลายเชื้อนี้อาศัยระบบแอนติบอดี/phagocytosis เป็นสำคัญ. และการมีแอนติบอดีที่เฉพาะต่อ

สัลโมเนลลาในกระแสเลือดซึ่งไม่เกิดในภาวะปกติ เกิดบ่อยในประเทศไทย. การที่ร่างกายดักทำลายเชื้อสัลโมเนลลาก่อนที่เชื้อจะเข้าไปอยู่ในมาโครฟาจจึงเป็นขั้นตอนสำคัญในการป้องกันโรค. การศึกษานี้จึงจะนำไปสู่การวิจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องและมีความสำคัญในด้านการป้องกันและรักษาโรค เช่น การหาข้อแตกต่างของเชื้อแกรมลบในประเทศไทยกับที่อื่น, การดื้อยาของเชื้อเหล่านี้มีความสัมพันธ์เช่นใดกับการติดต่อสัมพันธ์ ตลอดจนการป้องกันไข้เอนเทอริคและโรคนอนทัยพี สัลโมเนลโลสิส.

#### เอกสารอ้างอิง

- Blaser MJ, Smith PF, Kohler PF. Susceptibility of *Campylobacter* isolates to bactericidal activity of human serum. *J Infect Dis* 1985; 151:227-35.
- Akakin HE, Laleli Y, Telatar H. Serum bactericidal and opsonic activities in patients with non-alcoholic cirrhosis. *Q J Med* 1985; 56:431-7.
- Gilsdorf JR, Ferrieri P. Susceptibility of phenotypic variants of *Haemophilus influenzae* type b to serum bactericidal activity: relation to surface lipopolysaccharide. *J Infect Dis* 1986; 153:223-31.
- Goldman JN, Ruddy S, Austen KF, Feingold DS. The serum bactericidal reaction III. Antibody and complement requirements for a killing rough *Escherichia coli*. *J Immunol* 1969; 102:1379-87.
- Rozenberg-Arska M, Porsius JC, Jaarsma EY, Verhoef J. Bactericidal, bacteriolytic and opsonic activity of human serum against *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 1986; 22:143-9.
- Taylor PW. Bactericidal and bacteriolytic activity of serum against gram-negative bacteria. *Microbiol Rev* 1983; 47:46-83.
- Tomas JM, Benedi VJ, Ciurana B, Jofre J. Role of capsule and O antigen in resistance of *Klebsiella pneumoniae* to serum bactericidal activity. *Infect Immun* 1986; 54:85-9.
- Yersin B, Glauser MP, Gupe PA, Guze LB, Freedman LR. Experimental *Escherichia coli* endocarditis in rats: role of serum bactericidal activity and duration of catheter placement. *Infect Immun* 1988; 56:1273-80.