ยาปฏิชีวนะและการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย

อารยา ข้อค้า
สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏภูเก็ต

Received: August 29, 2019
Revised: February 3, 2020
Accepted: April 17, 2020

บทคัดย่อ

ยาปฏิชีวนะ (antibiotics; ATBs) เป็นยาที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตหรือฆ่าเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในแบคทีเรีย ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ รบกวนการทำหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ และยับยั้งการสังเคราะห์สารพันธุกรรมภายในแบคทีเรีย เป็นต้น ตั้งแต่การค้นพบยาปฏิชีวนะตัวแรก คือ เพนิซิลลิน (penicillin) ในช่วงทศวรรษที่ 1920 นับเป็นประโยชน์มหาศาลต่อวงการแพทย์ ส่งผลให้ผู้ป่วยด้วยโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ ยังมีการพัฒนาและผลิตยาปฏิชีวนะตัวใหม่อย่างต่อเนื่อง แต่ในขณะเดียวกันแบคทีเรียย่อมมีการปรับตัวเพื่อการมีชีวิตรอด จึงเกิดการดื้อยาปฏิชีวนะในเวลาต่อมา การที่แบคทีเรียเกิดการดื้อยาเนื่องมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะไม่สมเหตุสมผล ใช้ยาต่ำกว่าขนาดการรักษา การหยุดยาเมื่ออาการดีขึ้นโดยไม่รับประทานยาจนครบกำหนด หรือการใช้ยาโดยไม่จำเป็น ส่งผลให้เกิดการดื้อยาด้วยกลไกหลากหลาย เช่น แบคทีเรียสร้างเอนไซม์มาทำลายยา แบคทีเรียมีการปรับเปลี่ยนเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา (target sites) การป้องกันหรือขัดขวางไม่ให้ยาเข้าไปในเซลล์แบคทีเรีย และการสร้าง efflux pump ของแบคทีเรียเพื่อนำยาออกจากเซลล์ เป็นต้น ซึ่งการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เกินกว่าที่จะผลิตยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ขึ้นมาได้ทัน นับเป็นหนึ่งในปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก ดังนั้น การป้องกันเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งที่ทุกคนควรตระหนัก โดยการใช้ยาปฏิชีวนะเมื่อจำเป็นเท่านั้น ใช้ยาอย่างเหมาะสมและถูกวิธี ไม่ใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อ ทั้งนี้เพื่อลดการสูญเสียชีวิตรวมถึงลดค่าใช้จ่ายต่าง ๆ จากการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อดื้อยา

คำสำคัญ: ยาปฏิชีวนะ แบคทีเรีย การดื้อยาปฏิชีวนะ

ผู้นิพนธ์ประสานงาน:
อารยา ข้อค้า
สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี
มหาวิทยาลัยราชภัฏภูเก็ต
21 ม.6 ถ.เทพกระษัตรี ต.รัษฎา อ.เมือง จ.ภูเก็ต 83000
อีเมล: arayakhoka@gmail.com

Antibiotics and antibiotic resistance

Araya Khoka
Public Health Program, Faculty of Science and Technology, Phuket Rajabhat University

Abstract

Antibiotics (ATBs) are drugs that inhibit growth or kill bacteria in various mechanisms, such as inhibiting protein synthesis in bacteria, inhibiting the synthesis of bacterial cell walls, interfering with the function of the cell membrane, and inhibiting the synthesis of genetic material in bacteria. Since the discovery of penicillin in the 1920s, one of the world's first antibiotics, people succumbed to illness caused by bacterial infections had a high survival rate. While antibiotic researches especially for developing new classes of antibiotics have been continuously conducted, there have been a great number of reports of bacteria that resist to antibiotics. The bacterial resistance is caused mainly by inappropriate use of the antibiotics, taking low doses of antibiotics, stopping antibiotic treatment before completing the duration of therapy, the unnecessary use of antibiotics. Mechanisms of antibiotic resistance include the presence of enzymes that inactivates or destroys antimicrobial agents, alteration in the drug target sites, reduced uptake to the antibiotics, and active efflux system to pump out the drug from the cell. The antibiotic resistance can spread easily and quickly among bacteria, beyond the discovery of the new antibiotics, and it become one of the most urgent public health threats in the world. Therefore, everyone contribute in fighting with antibiotic resistance by taking antibiotics only when necessary, or rationally using antibiotics.

Keywords: antibiotics, bacteria, antibiotic resistance

Corresponding Author:
Araya Khoka
Public Health Program, Faculty of Science and Technology,
Phuket Rajabhat University
21 Moo. 6, Thepkrasatree Rd., Tambon Ratsada, Amphoe Mueang Phuket, Phuket 83000
E-mail: arayakhoka@gmail.com

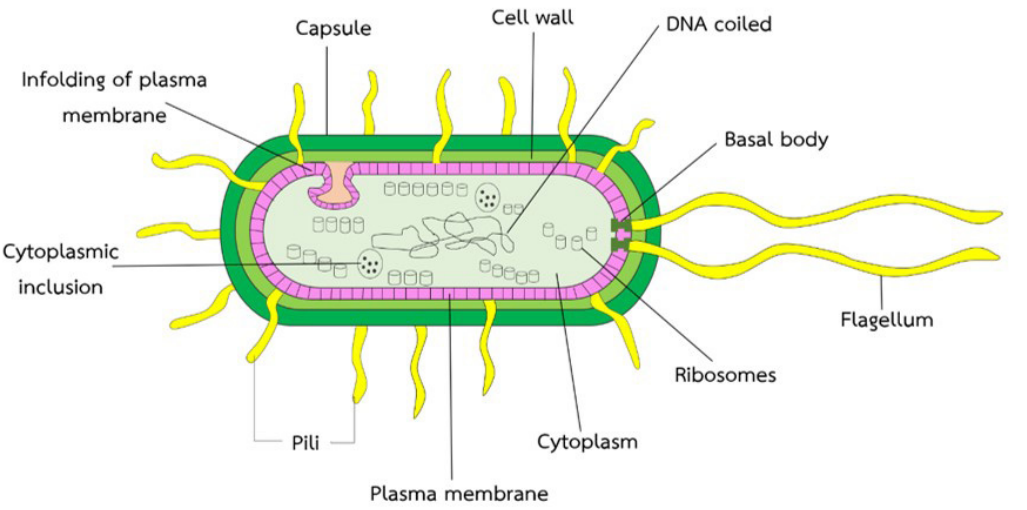
บทนำ

ปัจจุบันมีสารหรือยาหลายชนิดที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพ (antimicrobial) ซึ่งเชื้อจุลชีพ คือ สิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก (microorganism) ที่สามารถก่อโรคได้ ได้แก่ แบคทีเรีย ไวรัส ปรสิต และเชื้อรา เป็นต้น สารหรือยาที่ใช้ในการต้านเชื้อจุลชีพต่างๆ เหล่านี้ มีชื่อเรียกแตกต่างกัน กล่าวคือ ต้านแบคทีเรีย (antibiotics/antibacterials) ต้านไวรัส (antivirals) ต้านปรสิต (antiparasitics) ต้านพยาธิ (anthelmintics) ต้านเชื้อรา (antifungals)[1] ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวเฉพาะ antibiotics ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะ (antibiotics; ATBs) ใช้ในการรักษาอาการ หรือโรคที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยยาชนิดนี้จะไปยับยั้งการเจริญเติบโตหรือฆ่าเชื้อแบคทีเรียด้วยกลไกต่างๆ เช่น ยับยั้งการสังเคราะห์สารพันธุกรรมของแบคทีเรีย ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ เยื่อหุ้มเซลล์ และยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน เป็นต้น[2]

หากใช้ยาปฏิชีวนะไม่ถูกต้อง หรือใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อ ไม่สมเหตุสมผลจะนำไปสู่การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียด้วยหลากหลายกลไก เช่น แบคทีเรียสร้างเอนไซม์มาทำลายยา แบคทีเรียมีการปรับเปลี่ยนเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา (target sites) การสร้าง efflux pump ของแบคทีเรียเพื่อนำยาออกจากเซลล์ และการป้องกันหรือขัดขวางไม่ให้ยาเข้าไปในเซลล์แบคทีเรีย เป็นต้น เมื่อเชื้อแบคทีเรียเกิดการดื้อยา ส่งผลให้การรักษายากขึ้น ใช้เวลาในการรักษานานขึ้น ค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มมากขึ้น โดยไม่เกิดประโยชน์ หากเชื้อพัฒนากลายเป็นเชื้อดื้อยาที่รุนแรง จะไม่มียาปฏิชีวนะใดสามารถรักษาได้ เรียกเชื้อเหล่านั้นว่า superbugs ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต นับเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลก[3,4]

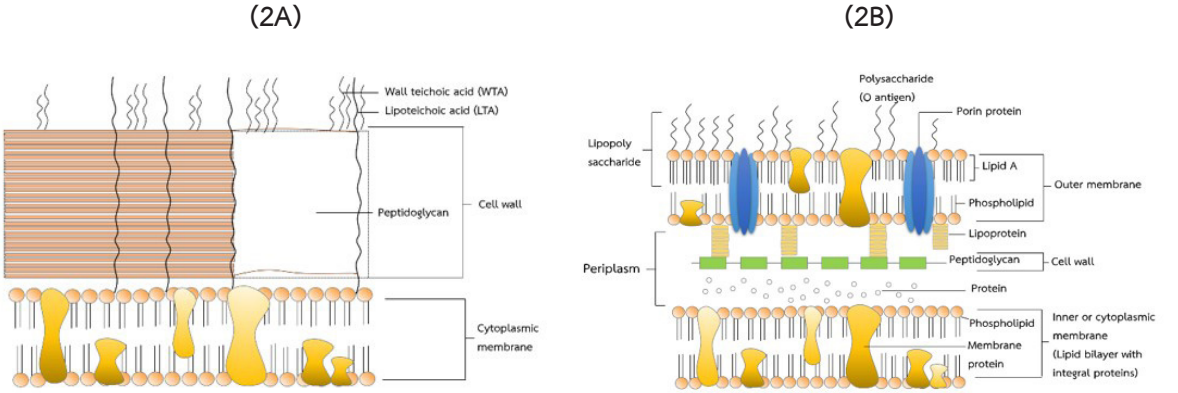
รูปร่างและลักษณะของแบคทีเรีย

แบคทีเรียเป็นสิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เป็นสิ่งมีชีวิตชนิด prokaryotic cells ซึ่งมีลักษณะเฉพาะ คือ ไม่มีเยื่อหุ้มนิวเคลียส (nuclear membrane) โดยมีผนังเซลล์ (cell wall) และเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำหน้าที่ห่อหุ้มไซโตพลาซึม สารพันธุกรรม และออร์แกเนลล์ต่างๆ เพื่อให้แบคทีเรียคงรูปอยู่ได้[5] (รูปที่ 1) เป็นที่ทราบกันดีว่าแบคทีเรียส่วนใหญ่ทำให้เกิดโรคต่างๆ ซึ่งสามารถก่อโรคได้ทั้งในคนและสัตว์ เรียกว่า แบคทีเรียก่อโรค (pathogenic bacteria) โดยแบคทีเรียจะผลิตสารพิษ (toxins) ออกมารบกวนกระบวนการต่างๆ ในร่างกายของสิ่งมีชีวิต ส่งผลให้เกิดโรคหรืออาการป่วยขึ้น แต่ยังมีแบคทีเรียบางชนิดที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายของสิ่งมีชีวิต (beneficial bacteria)[6,7] เช่น แบคทีเรียที่อาศัยในลำไส้ใหญ่ของมนุษย์



รูปที่ 1 โครงสร้างของแบคทีเรีย[5]

แบคทีเรียแบ่งตามองค์ประกอบของผนังเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ได้เป็น 2 ชนิด คือ แบคทีเรียแกรมบวก (gram positive bacteria) และแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria) โดยผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวกจะประกอบด้วยชั้นของ peptidoglycan และ teicholic acids (รูปที่ 2A) ส่วนผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบจะค่อนข้างซับซ้อนกว่า กล่าวคือ ชั้นของ peptidoglycan ที่บางกว่าในแบคทีเรียแกรมบวก และมีชั้นของ lipopolysaccharide (LPS) เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มชั้นนอก (outer membrane) (รูปที่ 2B) ซึ่งโครงสร้างและลักษณะของผนังเซลล์แบคทีเรียที่แตกต่างกัน มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะและการดื้อยา[5]



รูปที่ 2 โครงสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย (2A) โครงสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวก[5] (2B) โครงสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบ[5]

ยาปฏิชีวนะและกลไกการออกฤทธิ์ของยา

ยาปฏิชีวนะเป็นยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งยาจะออกฤทธิ์โดยการรบกวนกระบวนการทำงานต่างๆ และทำลายโครงสร้างของแบคทีเรีย มีฤทธิ์ต่อเชื้อ 2 ประการ คือ ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) และยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (bacteriostatic) โดยแบคทีเรียเหล่านี้จะถูกทำลายด้วยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในเวลาต่อมา[1,2] กลไกการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะต่อเชื้อแบคทีเรียแบ่งออกเป็น 3 กลไกหลัก ดังนี้

1. ทำลายผนังเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย

2. ยับยั้งหรือรบกวนกระบวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก ได้แก่ ดีเอ็นเอ และอาร์เอ็นเอ

3. ยับยั้งหรือรบกวนกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนภายในเซลล์แบคทีเรีย

โดยเป้าหมาย (target sites) ในการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะจะมีผลต่อเซลล์แบคทีเรียและสิ่งแวดล้อมรอบแบคทีเรียเท่านั้น (specific for bacteria) ไม่มีผลต่อเซลล์ของมนุษย์[1]

กลุ่มของยาปฏิชีวนะ โดยแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เป็น 5 กลุ่ม ดังนี้

1. ยาปฏิชีวนะที่มีผลยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย (cell wall synthesis inhibitors)

ผนังเซลล์ของแบคทีเรียประกอบด้วย polysaccharide มาเชื่อมกันคล้ายโครงสร้างตาข่าย เรียกว่า peptidoglycan ยาจะยับยั้งกระบวนการสร้างผนังเซลล์ โดยยาจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิด cross-linking ของสาย peptidoglycan[8] ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams และ glycopeptides

2. ยาปฏิชีวนะที่มีผลยับยั้งการทำหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย (inhibitors of membrane function)

เยื่อหุ้มเซลล์ หรือ cytoplasmic membrane ทำหน้าที่ปกคลุมไซโตพลาซึม ควบคุมการผ่านเข้า-ออกของสารภายในและภายนอกเซลล์ของแบคทีเรีย เมื่อเยื่อหุ้มเซลล์ถูกรบกวนการทำงานหรือสูญเสียหน้าที่ สารต่างๆ จะไหลออกจากเซลล์ เป็นผลให้เซลล์แบคทีเรียเกิดการตาย[9] ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ polymyxins

3. ยาปฏิชีวนะที่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน (protein synthesis inhibitors)

กระบวนการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์แบคทีเรียเป็นกระบวนการที่สำคัญเช่นเดียวกับเซลล์มนุษย์ซึ่งไรโบโซมจะทำหน้าที่สร้างโปรตีน ในแบคทีเรียจะพบไรโบโซมชนิด 70S ประกอบด้วยหน่วยย่อย 30S และ 50S (รูปที่ 3) ซึ่งหน่วยย่อยทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นเป้าหมายหลักของยา[9]

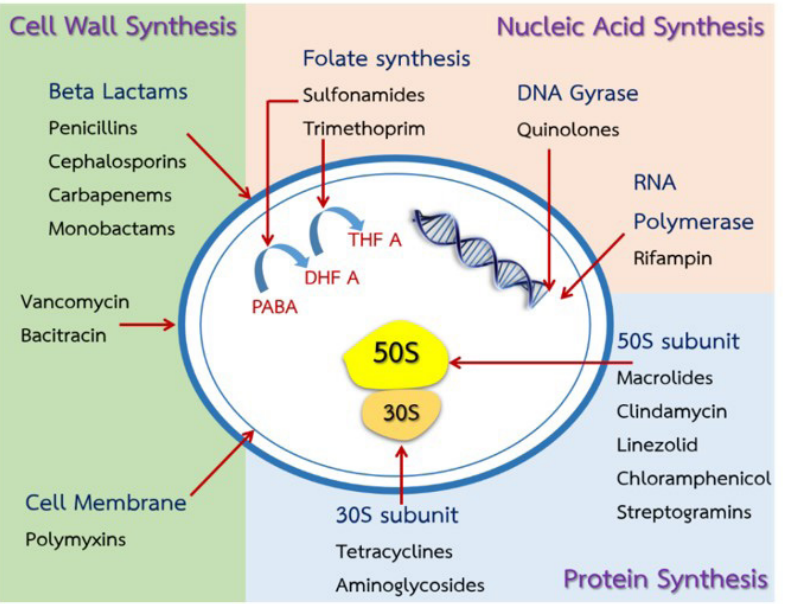
- ยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งไรโบโซมหน่วยย่อยชนิด 30S ได้แก่ aminoglycosides และ tetracyclins

- ยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งไรโบโซมหน่วยย่อยชนิด 50S ได้แก่ macrolides, clindamycin, linezolid, streptogramins และ chloramphenicol

4. ยาปฏิชีวนะที่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก (nucleic acid synthesis inhibitors)

กรดนิวคลีอิกในเซลล์แบคทีเรีย ประกอบด้วย DNA และ RNA ยาปฏิชีวนะที่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ RNA จะรบกวนกระบวนการ transcription ส่งผลให้ไม่เกิดการสร้าง mRNA เมื่อไม่มี mRNA เกิดขึ้นจะไม่มีการสร้างโปรตีนเกิดขึ้นในลำดับถัดไป ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ rifampin ส่วนยาปฏิชีวนะที่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ DNA มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยาจะยับยั้งการทำงานของ DNA gyrase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการคลายตัวของเกลียว DNA ในระหว่างที่มีการจำลองตัวของ DNA เมื่อเอนไซม์ DNA gyrase ถูกยับยั้ง ส่งผลให้เกิดภาวะเครียดในเซลล์ และเซลล์แบคทีเรียตายในที่สุด ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ quinolones[9] (รูปที่ 3) หรือยาบางชนิดมีผลต่อ DNA โดยตรง

เช่น metronidazole ซึ่งเป็นยาในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (prodrug) เมื่อยาเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ เกิดอนุมูลอิสระไนโตร (nitro anionic radical) ไปจับกับสาย DNA ส่งผลให้เกิดความเสียหายของ DNA ในแบคทีเรีย[10,11]



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ[8] (PABA, p-aminobenzoic acid; DHFA, dihydrofolic acid; THFA, tetrahydrofolic acid)

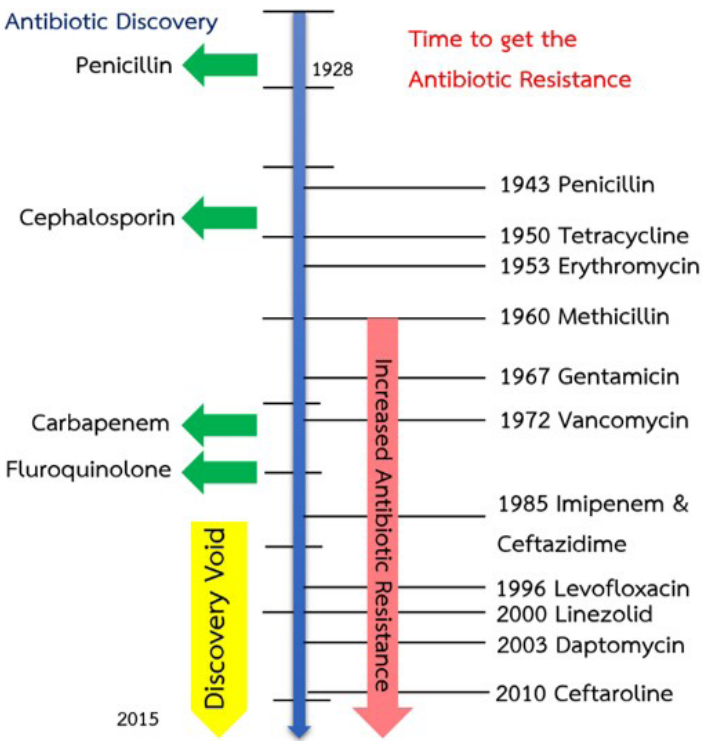
5. ยาปฏิชีวนะที่มีผลยับยั้งกรดโฟลิก (folic acid metabolism inhibitors)

กรดโฟลิกเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสำคัญในแบคทีเรีย ซึ่งทำหน้าที่เป็น cofactor ในกระบวนการสังเคราะห์ DNA เมื่อยาไปยับยั้งการสร้างและการทำงานของกรดโฟลิก ส่งผลให้การสร้างสารพันธุกรรมของแบคทีเรียถูกรบกวน เซลล์แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโต[12] ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ sulfonamides และ trimethoprim

เชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะ

การดื้อยาปฏิชีวนะ (antibiotic resistance) คือ การที่ยาปฏิชีวนะมีความสามารถในการทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียลดลง ความไวของยาต่อเชื้อลดลง (less sensitivity) เนื่องมาจากการปรับตัวของแบคทีเรียต่อยาด้วยหลากหลายกลไก ทำให้ใช้ยาปฏิชีวนะตัวเดิมไม่ได้ผล จำเป็นต้องหายาตัวใหม่มาใช้ในการรักษา[2] ซึ่งปัจจุบันปัญหาแบคทีเรียดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น ตั้งแต่การค้นพบ penicillin ในช่วงทศวรรษที่ 1920 ปี ค.ศ. 1928 โดย Sir Alexander Fleming ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะตัวแรกได้มีการนำยา penicillin มาใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย นับเป็นประโยชน์มหาศาลในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น จนกระทั่งปี ค.ศ. 1943 เริ่มพบเชื้อที่ดื้อต่อยา penicillin ซึ่งในช่วงเวลาดังกล่าวมีการค้นพบยาปฏิชีวนะตัวใหม่ ๆ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เช่น cephalosporins,

carbapenems และ fluoroquinolones เป็นต้น แต่ในขณะเดียวกันแบคทีเรียจะเกิดการปรับตัวเพื่อการมีชีวิตรอดอยู่ตลอดเวลาเมื่อได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสมจนเกิดการดื้อต่อยา เช่น vancomycin-resistant *enterococci* (VRE), carbapenem-resistant *enterobacteriaceae* (CRE) และ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เป็นต้น นอกจากนี้ ยังพบว่าเชื้อแบคทีเรียบางชนิด เช่น *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* จะสร้างเอนไซม์ beta-lactamases มาทำลายยากลุ่ม beta-lactams (extended-spectrum beta-lactamases; ESBL) ส่งผลให้เกิดการดื้อยากลุ่มดังกล่าวในแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria)[13,14] นับตั้งแต่เริ่มมีการใช้ยา penicillin พบว่า *Escherichia coli* เป็นแบคทีเรียแกรมลบชนิดแรกที่มีการสร้าง beta-lactamases มาทำลายยา[15] จะเห็นได้ว่าการดื้อยาปฏิชีวนะเกิดขึ้นมาเป็นเวลาช้านาน[2] (รูปที่ 4) ซึ่งเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาปฏิชีวนะนับเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่ต้องได้รับการป้องกันและควบคุมการเกิดการดื้อยาดังกล่าวอย่างเคร่งครัด



รูปที่ 4 ช่วงเวลาการค้นพบยาปฏิชีวนะ และช่วงเวลาที่แบคทีเรียเกิดการดื้อยา[2]

กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย

การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย เกิดจากแบคทีเรียมีการปรับตัวต่อยาปฏิชีวนะที่ได้รับเพื่อความอยู่รอดด้วยกลไกต่าง ๆ ดังนี้

1. intrinsic resistance คือ การที่ยาปฏิชีวนะบางชนิดไม่สามารถทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียบางชนิดได้ เนื่องจากธรรมชาติของแบคทีเรียชนิดนั้นไม่มี target sites

สำหรับยาปฏิชีวนะ[12] เช่น ยาในกลุ่ม beta-lactams ไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ (gram positive bacteria) เนื่องจากแบคทีเรียแกรมบวกไม่มี penicillin binding protein (PBP) ซึ่งเป็นเป้าหมายของยา หรือยา metronidazole ไม่สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียที่ต้องการออกซิเจน (aerobic bacteria) เนื่องจากแบคทีเรียเหล่านี้ไม่สามารถเปลี่ยนยาให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์ได้[16]

2. acquired resistance เมื่อได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม ทำให้เชื้อแบคทีเรียมีกลไกการปรับตัวต่อยาปฏิชีวนะที่ได้รับ เพื่อการมีชีวิตรอด ส่งผลให้เกิดการดื้อยาตามมาและการใช้ยาปฏิชีวนะต่อเชื้อที่ดื้อจึงไม่ได้ผล โดยแบคทีเรียบางชนิดอาจใช้หลายกลไกร่วมกันในการดื้อยา ซึ่งแบ่งออกเป็นกลไกย่อย ดังนี้[12,17,18]

- แบคทีเรียสร้างเอนไซม์มาทำลายยา (drug inactivation / modification) เช่น แบคทีเรียกลุ่ม gram negative bacilli สร้าง beta-lactamase มาทำลายพันธะที่เชื่อมเป็น beta-lactam ring ของยาเพนิซิลลิน

- ลดการนำยาเข้าสู่ภายในเชื้อแบคทีเรีย และมีการสร้าง efflux pumps เพื่อขับยาออกจากแบคทีเรีย ทำให้ปริมาณยาในแบคทีเรียลดลง จึงเกิดการดื้อยาตามมา โดย efflux pumps จะแบ่งออกเป็น 5 กลุ่มใหญ่[18,19] ดังนี้ ATP-binding cassette (ABC) superfamily, major facilitator superfamily (MFS), multidrug and toxic-compound extrusion (MATE) family, small multidrug resistance (SMR) family และ resistance nodulation division (RND) family (รูปที่ 5) เช่น *Escherichia coli* และแบคทีเรียแกรมลบอื่น ๆ ส่วนใหญ่จะสร้าง AcrAB-TolC ซึ่งเป็น efflux pump ที่อยู่ใน RND family[20,21]

- แบคทีเรียมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเป้าหมายยา (alteration of target site) เช่น การดื้อต่อยา methicillin ใน MRSA มีกลไกการดื้อยาจาก PBP ถูกสร้างขึ้นใหม่เป็น PBP2a ซึ่งมีโครงสร้างต่างจาก PBP โดยการสร้าง PBP2a ถูกกำหนดโดยยีน *mecA* ที่อยู่บน staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCC*mec*) ของ MRSA ทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถไปจับกับ PBP ได้ หรือจับได้น้อยลง จึงออกฤทธิ์ทำลายแบคทีเรียไม่ได้ ส่งผลให้เชื้อเกิดการดื้อยา[22]

การถ่ายโอนยีนดื้อยา (horizontal gene transfer; HGT)

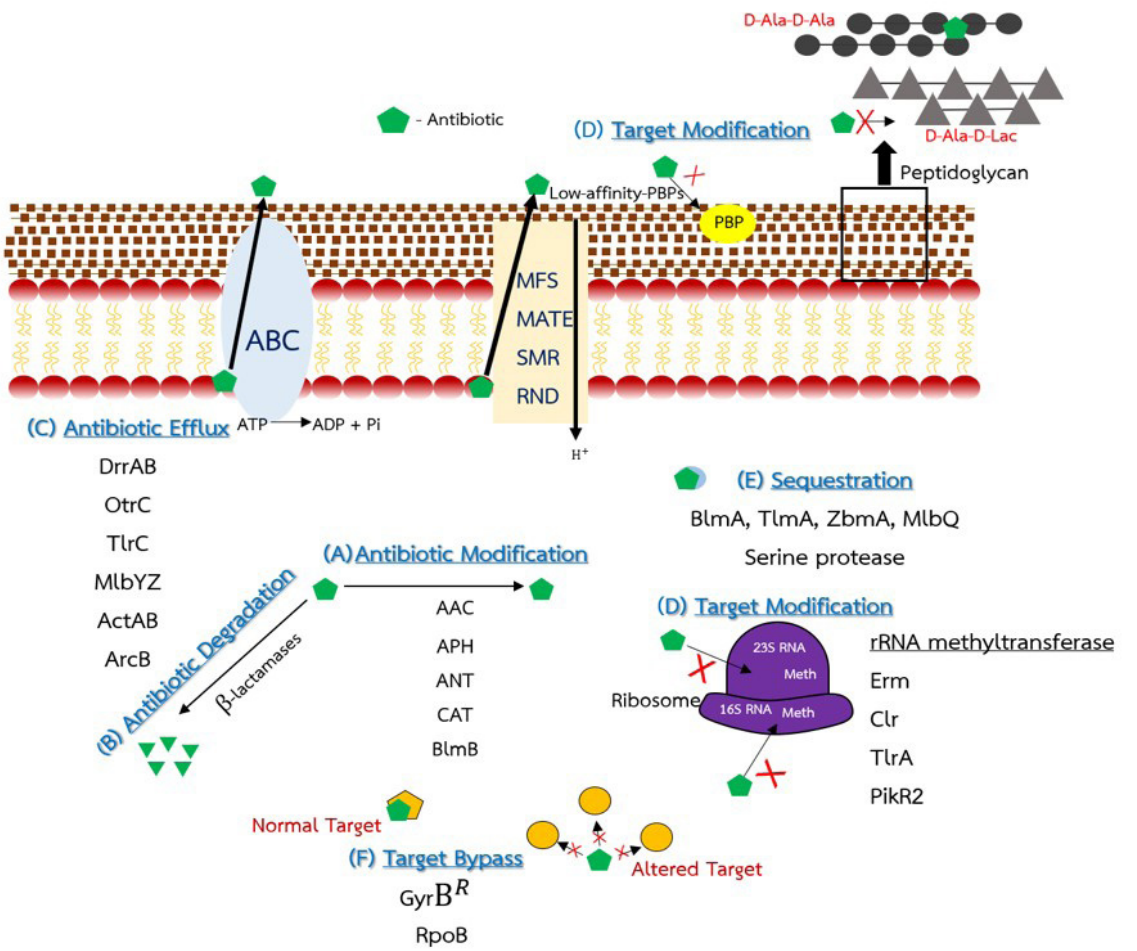
กลไกการถ่ายโอนยีนดื้อยาปฏิชีวนะ แบ่งออกเป็น 3 กลไก ดังนี้

1. conjugation เป็นการถ่ายทอดสารพันธุกรรมหรือพลาสมิด (เป็นสารพันธุกรรมส่วนเล็กๆ ที่แยกออกมาจากโครโมโซมหลักของแบคทีเรีย เรียกว่า extrachromosomal DNA) ที่มียีนดื้อยาโดยแบคทีเรียมาสัมผัสกัน และมีการถ่ายทอดพลาสมิดผ่านทาง pili หรือ adhesins การถ่ายทอดลักษณะนี้จะเกิดระหว่างแบคทีเรียสปีชีส์เดียวกัน ส่งผลให้แบคทีเรียที่ได้รับพลาสมิดที่มียีนดื้อยาปฏิชีวนะ เกิดการดื้อยาปฏิชีวนะขึ้น[23] มีการรายงานพบว่า Enterobacteriaceae มีพลาสมิดประมาณ 28 ชนิดที่ถ่ายทอดยีนดื้อยา ที่พบบ่อย ได้แก่ IncF, IncI, IncA/C, IncL, IncN และ IncH เป็นต้น[24] นอกจากนี้ ยังพบยีนดื้อยาอื่น ๆ ในแบคทีเรียหลายชนิดที่ถ่ายทอดผ่านพลาสมิด เช่น *Escherichia coli* มียีน *mcr-1* (plasmid-mediated colistin resistance) ทำให้ใช้ยา colistin ไม่ได้ผล[25] *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas* spp. มียีน bla_{NMD-1} ที่ควบคุมการสร้าง New Delhi-metallo-beta-lactamases (NDM-1) หรือ carbapenemases ส่งผลให้แบคทีเรียดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems[26]

2. transformation เป็นการเคลื่อนย้ายสารพันธุกรรมจากแบคทีเรียที่มียีนดื้อยาไปยังแบคทีเรียที่ไม่มียีนดื้อยา โดยสารพันธุกรรมจะถูก

ปล่อยออกมานอกแบคทีเรีย (naked fragments of extracellular DNA) และเข้าไปสู่แบคทีเรียอีกเซลล์ ซึ่งสภาพแวดล้อมรอบแบคทีเรียต้องเหมาะสม การถ่ายทอดสารพันธุกรรมลักษณะนี้เกิดได้ทั้งในแบคทีเรียสายพันธุ์เดียวกันหรือต่างสายพันธุ์[23] เช่น vancomycin-resistant *enterococci* มีการเคลื่อนย้ายยีน *vanA* ที่อยู่บน Tn1546 transposon ไปยัง *Staphylococcus aureus* ส่งผลให้เชื้อดื้อต่อยา vancomycin (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus;* VRSA)[27,28]

3. transduction เป็นการเคลื่อนย้ายยีนดื้อยาจากแบคทีเรียเซลล์หนึ่งไปยังแบคทีเรียอีกเซลล์หนึ่งโดยอาศัยไวรัสของแบคทีเรีย (bacteriophage) เช่น การเคลื่อนย้ายยีนดื้อยา tetracycline โดย bacteriophage จาก *Enterococcus gallinarum* ไปยัง *Enterococcus faecalis* และยีนดื้อยา gentamicin จาก *Enterococcus faecalis* ไปยัง *Enterococcus faecium, Enterococcus durans* และ *Enterococcus casseliflavus*[29]

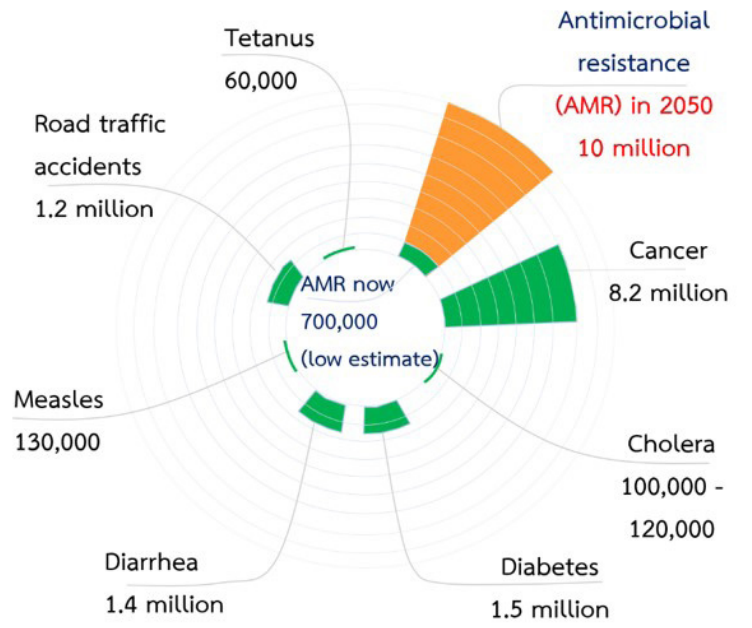


รูปที่ 5 กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะ[17] (ABC, ATP-binding cassette superfamily; MFS, major facilitator superfamily; MATE, multidrug and toxic-compound extrusion family; SMR, small multidrug resistance family และ RND, resistance nodulation division family)

การควบคุมและป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยา

ปัญหาเชื้อดื้อยา นับเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขระดับโลกที่มีหลายหน่วยงานให้ความสนใจ มีการสำรวจในสหรัฐอเมริกา พบว่า แต่ละปีจะพบผู้ที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปีละประมาณ 2 ล้านคน และเสียชีวิตประมาณ 23,000 คน นอกจากนี้ ยังสูญเสียค่ารักษาพยาบาล และค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ประมาณ 20-35 พันล้านบาท ที่สำคัญ คือ หากแบคทีเรียเกิดการปรับตัวจนไม่มียาปฏิชีวนะตัวใดในโลกที่สามารถทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตได้ จะเรียกแบคทีเรียเหล่านี้ว่า superbug ซึ่งส่งผลให้อัตราการตายจากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาเพิ่มมากขึ้น[3,4]

ปัจจุบันทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาประมาณ 700,000 คนต่อปี ซึ่งเป็นการประมาณการณ์ที่ต่ำสุด (low estimate) และหากปัญหาเชื้อดื้อยายังไม่ได้รับการควบคุม ป้องกัน หรือแก้ไข มีการคาดการณ์ว่าในปี ค.ศ. 2050 จะมีผู้เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาสูงถึง 10 ล้านคน ซึ่งสูงกว่าการตายจากโรคมะเร็ง (8.2 ล้านคน) โรคเบาหวาน (1.5 ล้านคน) และท้องเสีย (1.4 ล้านคน) ตามลำดับ (รูปที่ 6)[30]



รูปที่ 6 การคาดการณ์จำนวนผู้เสียชีวิตทั่วโลกจากการติดเชื้อดื้อยา เมื่อเปรียบเทียบกับโรคอื่นๆ ในปี ค.ศ. 2050[30]

สำหรับประเทศไทย พบอัตราการติดเชื้อดื้อยาประมาณ 100,000 คนต่อปี และอัตราการเสียชีวิต 38,481 คนต่อปี อัตราของผู้ป่วยที่ต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้นเป็น 3.24 ล้านวันต่อปี สูญเสียทางเศรษฐกิจประมาณ 2,539 - 6,084 ล้านบาทต่อปี[31,32]

ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2562 รายงานว่า *Escherichia coli* เป็นแบคทีเรียก่อโรคที่พบมากที่สุดในคน รองลงมาเป็นเชื้อ *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus, Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas*

aeruginosa ตามลำดับ โดยพบว่า *Escherichia coli* ส่วนใหญ่จะดื้อยากลุ่ม beta-lactams (ESBL) แต่เชื้อยังไวต่อยากลุ่ม carbapenems เช่น ertapenem, imipenem และ meropenem ในขณะที่ *Klebsiella pneumoniae* เกิดการดื้อยากลุ่ม beta-lactams ทั้งหมด และความไวต่อยากลุ่ม carbapenems น้อยลง มีเพียงยา colistin และ amikacin ที่ใช้ได้ผล ส่วน *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาหลายกลุ่มจะต้องใช้ colistin ในการรักษา[33] เนื่องจากยังไม่มียาปฏิชีวนะขนานใหม่ที่มีประสิทธิภาพต่อเชื้อเหล่านี้

จากการรายงานข้อมูลสถานการณ์เชื้อดื้อยาจุลชีพของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ. 2543-2562 จากโรงพยาบาลจำนวน 79 แห่ง ในประเทศไทย[34] พบว่า แบคทีเรียมีการดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิด และอัตราการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นหรือคงที่ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การดื้อยาปฏิชีวนะ 3 ชนิดแรกของเชื้อแบคทีเรีย ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2543-2562 จากโรงพยาบาลจำนวน 79 แห่ง

แบคทีเรีย	ยาปฏิชีวนะที่เชื้อเกิดการดื้อ 3 ลำดับแรก	ร้อยละของการดื้อยา	
		พ.ศ. 2543	พ.ศ. 2562
Enterococcus spp.	1. tetracycline	79.70	90.00
	2. erythromycin	58.40	63.90
	3. penicillin G	40.50	52.90
Staphylococcus spp.	1. erythromycin	28.00	33.80
	2. cefoxitin	35.60 (พ.ศ. 2548)	32.50
	3. clindamycin	13.30	28.00
Streptococcus pneumoniae	1. erythromycin	26.60	34.50
	2. oxacillin	45.80	32.40
	3. penicillin G	15.90	29.30
Acinetobacter spp.	1. cefepime	36.50	58.00
	2. ciprofloxacin	44.30	37.40
	3. imipenem	5.80	42.70
Pseudomonas aeruginosa	1. norfloxacin	54.90	36.50
	2. imipenem	10.70	18.70
	3. ceftazidime	22.20	16.70
Escherichia coli	1. ampicillin	75.20	83.70
	2. ciprofloxacin	29.40	52.20
	3. gentamicin	21.50	33.30
Klebsiella pneumoniae	1. nitrofurantoin	35.00	36.50
	2. ciprofloxacin	12.60	37.90
	3. gentamicin	22.00	17.50

แบคทีเรียดื้อยามักเกิดการดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด ส่งผลให้การรักษาต้องใช้ยาขนานใหม่ที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ เช่น linezolid, tigecycline และ daptomycin เป็นต้น ซึ่งยาเหล่านี้มีราคาค่อนข้างแพง และโอกาสที่แบคทีเรียจะดื้อยาขนานใหม่เพิ่มมากขึ้น จากกลไกการดื้อยาและการถ่ายโอนยีนดื้อยาผ่านพลาสมิดที่ได้กล่าวมาข้างต้น ส่งผลให้การดื้อยาปฏิชีวนะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง ความรุนแรงของเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้น การติดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนานทำให้การรักษายากขึ้น รวมถึงมีโอกาสเสียชีวิตได้สูง เนื่องจากเชื้อเหล่านี้มักไม่มียาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการต้านเชื้อ หรือเป็นยาที่ผลข้างเคียงสูง นอกจากนี้ ส่งผลให้การควบคุมโรคติดเชื้อทำได้ยากขึ้น เพิ่มอัตราเสี่ยงในการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาไปยังผู้อื่นมากขึ้น นับเป็นปัญหาใหญ่ทางด้านการแพทย์และสาธารณสุข ผลที่ตามมานอกเหนือจากผลกระทบทางด้านสุขภาพ ยังส่งผลต่อการสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมหาศาล เช่น การจ่ายค่ารักษาพยาบาลในราคาที่สูง การจัดซื้อจัดหายาขนานใหม่ซึ่งมีราคาแพง การผลิตยาขนานใหม่ รวมถึงการวิจัยพัฒนาคิดค้นยาขนานใหม่

การแพร่กระจายเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลมักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับการได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม และการได้รับเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะจากผู้ป่วยรายหนึ่งไปยังผู้ป่วยอื่นจากการที่บุคลากรทางการแพทย์ไม่ได้ปฏิบัติตามมาตรการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายเชื้อโรคอย่างเคร่งครัด เช่น การล้างมือ การใช้วัสดุ อุปกรณ์ทางการแพทย์ อาหารหรือน้ำดื่มที่มีเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปนเปื้อน และสิ่งแวดล้อมภายในโรงพยาบาล ดังนั้น แนวทางเพื่อป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายเชื้อดื้อยา ดังนี้

1. หยุดสร้างเชื้อดื้อยา: การใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะสม และสมเหตุผล ไม่ซื้อยาปฏิชีวนะมารับประทานเอง โดยไม่มีใบสั่งยาจากแพทย์

2. หยุดรับเชื้อดื้อยา: บุคลากรทางการแพทย์ควรสวมถุงมือและต้องล้างมือทุกครั้งที่สัมผัสผู้ป่วย สารคัดหลั่งผู้ป่วย และสิ่งแวดล้อมรอบตัวผู้ป่วย ผู้ป่วยต้องได้รับอาหารและน้ำที่สะอาดไม่มีการปนเปื้อนของแบคทีเรีย

3. หยุดแพร่เชื้อดื้อยา: บุคลากรทางการแพทย์ต้องล้างมือทุกครั้งที่สัมผัสผู้ป่วย การแยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา ใช้หลักการ sterile technique และ aseptic technique ในการดูแลผู้ป่วย รวมถึงวัสดุอุปกรณ์ทางการแพทย์ต้องปราศจากเชื้อ

นอกจากนี้ โรงพยาบาลควรมีนโยบาย แนวทาง แนวปฏิบัติในการป้องกัน ควบคุม และเฝ้าระวังการแพร่กระจายเชื้อดื้อยา เช่น แนวทางในการเคลื่อนย้ายผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยา การจัดการผ้าเปื้อน อุปกรณ์เครื่องใช้ทางการแพทย์ที่ใช้กับผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา การจัดการสิ่งแวดล้อมข้างเตียงผู้ป่วย การเขียนป้ายหรือทำสัญลักษณ์สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยา และการใช้หลัก standard precautions ในการดูแลผู้ป่วยทุกราย รวมถึงควรมีการจัดอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับเชื้อดื้อยากับบุคลากรทางการแพทย์อย่างสม่ำเสมอ

ทั้งนี้หน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในประเทศไทยได้มีการวางแผน เพื่อจัดการปัญหาเรื่องเชื้อดื้อยาอย่างจริงจัง ได้มีนโยบาย แผนยุทธศาสตร์ และโครงการต่าง ๆ เกี่ยวกับการจัดการเชื้อดื้อยา ซึ่งการแก้ปัญหาเชื้อดื้อยาในประเทศไทยมีการดำเนินการโดย 5 ภาคส่วน[37] ดังนี้

1. กระทรวงสาธารณสุข เช่น กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กรมควบคุมโรค สำนักคณะกรรมการอาหารและยา กรมการแพทย์ และสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

2. กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เช่น กรมปศุสัตว์ กรมประมง และสำนักงานมาตรฐานสินค้าเกษตรและอาหารแห่งชาติ

3. หน่วยงานรัฐอื่น ๆ เช่น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ และสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

4. สมาคมวิชาชีพและสถาบันการศึกษา เช่น สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย สมาคมเภสัชกรรมชุมชน (ประเทศไทย) สัตวแพทยสภา คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ และคณะสัตวแพทยศาสตร์

5. ภาคประชาสังคม เช่น ศูนย์วิชาการเฝ้าระวัง และพัฒนาระบบยา

หน่วยงานดังกล่าวข้างต้น ล้วนเป็นหน่วยงานที่สำคัญในการขับเคลื่อนนโยบายต่าง ๆ พร้อมทั้งจัดการและป้องกันเชื้อดื้อยาในประชาชน วงการแพทย์และสาธารณสุข รวมถึงในสัตว์ด้วย เนื่องจากมีการนำยาปฏิชีวนะไปใช้ในสัตว์อย่างแพร่หลาย จนเกิดการดื้อยาจากการใช้ในเกษตรกรรม ยาปฏิชีวนะบางส่วนจะตกค้างมากับผลิตภัณฑ์จากสัตว์ เมื่อมนุษย์นำมาเป็นอาหาร อาจได้รับยาปฏิชีวนะเหล่านี้ ซึ่งดูแลโดยกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ดังนั้น ปัญหาเชื้อดื้อยานับเป็นปัญหาสำคัญที่ทุกคนควรตระหนักเห็นความสำคัญของการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างถูกต้องเหมาะสมอย่างเคร่งครัด เพื่อป้องกันและลดการสูญเสียด้านต่าง ๆ จากการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

สรุปผล

ยาปฏิชีวนะเป็นยาต้านแบคทีเรียที่นับว่ามีประโยชน์มหาศาลต่อวงการแพทย์ การใช้ยาอย่างถูกต้องนำไปสู่การรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย แต่ในขณะเดียวกันหากใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น หรือการใช้ยาอย่างพร่ำเพรื่อ จะเป็นการเพิ่มโอกาสให้เชื้อแบคทีเรียเกิดการดื้อยาได้มากขึ้น การติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานานขึ้น สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยไม่จำเป็น และอาจเสี่ยงต่อการสูญเสียชีวิตจากการติดเชื้อ ซึ่งเป็นปัญหาใหญ่ด้านสาธารณสุข จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ทุกคนควรให้ความสำคัญและตระหนักในการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างถูกต้องและเหมาะสม

References

1. Nathwani D. Overview of AMR In: Nathwani D, editor. Antimicrobial stewardship from principles to practice. 1st ed. United Kingdom: British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). 2018. p.12-26.
2. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, et al. A review on antibiotic resistance: Alarm bells are ringing. Cureus 2017;9(6):e1403.
3. Uddin BM, Yusuf A, Ratan ZA. A review of superbug: A global threat in health care system. Bangladesh J Infect Dis 2017;4(1):25-8.
4. Alpert PT. Superbugs: Antibiotic resistance is becoming a major public health concern. Home Health Care Manag Pract 2016;29(2):130-3.
5. Kumar S. Morphology of bacteria: textbook of microbiology. 1st ed. London: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
6. Kumar A, Chordia N. Role of microbes in human health. Appli Microbiol 2017; doi:10.4172/2471-9315.1000131.
7. Venkova T, Yeo CC, Espinosa M. Editorial: The good, the bad, and the ugly: multiple roles of bacteria in human life. Front Microbiol 2018;9(1702):1-4.
8. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2017;33(3):300-5.
9. Ullah H, Ali S. Classification of anti-bacterial agents and their functions. Antibact agents 2017; doi: 10.5772/65630.

10. Simon AD, Neil H, Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. J Antimicrob Chemother 2018;73(2): 265-79.
11. Ordoñez-Quiroz A, Ortega-Pierres MG, Bazán-Tejeda ML, et al. DNA damage induced by metronidazole in *Giardia duodenalis* triggers a DNA homologous recombination response. Exp Parasitol 2018;194:24-31.
12. Dowling AM, Dwyer J, Adley C. Antibiotics: Mode of action and mechanisms of resistance. Nurs Stand 2011;25(42):49-55.
13. Ruh E, Zakka J, Hoti K, et al. Extended-spectrum β-lactamase, plasmid mediated AmpC β-lactamase, fluoroquinolone resistance, and decreased susceptibility to carbapenems in Enterobacteriaceae: fecal carriage rates and associated risk factors in the community of Northern Cyprus. Antimicrob Resist Infect Control 2019;10(8):98.
14. Ur Rahman S, Ali T, Ali I, et al. The growing genetic and functional diversity of extended spectrum beta-lactamases. Biomed Res Int 2018;26:9519718.
15. Day MJ, Hopkins KL, Wareham D, et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* in human-derived and food chain-derived samples from England, Wales, and Scotland: an epidemiological surveillance and typing study. Lancet Infect Dis 2019;19(12):1325-35.
16. Ali J, Rafiq QA, Ratcliffe E. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. Future Sci OA 2018;4(4):FSO290.
17. Peterson E, Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. Front Microbiol 2018;9(2928):1-21.
18. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. Microbiol Spectr 2015;4(2):1-24.
19. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. Indian J Med Res 2019;149(2):129-45.
20. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. Virulence 2013;4(3):223-9.
21. Alibert S, N'gompaza DJ, Hernandez J, et al. Multidrug efflux pumps in gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13(3):301-9.
22. Sharon JP, Gavin KP. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Annu Rev Biochem 2015;84(1): 577-601.
23. von Wintersdorff CJ, Penders J, van Niekerk JM, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. Front Microbiol 2016;19(7):173.

24. Rozwandowicz M, Brouwer MSM, Fischer J, et al. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2018;73(5): 1121-37.
25. Gutiérrez C, Zenis J, Legarraga P, et al. Genetic analysis of the first mcr-1 positive *Escherichia coli* isolate collected from an outpatient in Chile. Braz J Infect Dis 2019;23(3):203-6.
26. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM): a threat to public health. BMC Microbiol 2017;17(1):101.
27. De Niederhäusern S, Bondi M, Messi P, et al. Vancomycin-resistance transferability from VanA enterococci to *Staphylococcus aureus*. Curr Microbiol 2011;62(5):1363-7.
28. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. J Adv Res 2020; 21:169-76.
29. Mazaheri NFR, Barton MD, Heuzenroeder MW. Bacteriophage-mediated transduction of antibiotic resistance in enterococci. Lett Appl Microbiol 2011;52(6):559-64.
30. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. 2014 [cited 2019 May 25]; Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20 nations_1.pdf.
31. National antimicrobial resistance surveillance center, Thailand (NARST) [Internet]. Antimicrobial resistance situation in Thailand; 2013 [cited 2019 May 25]; Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/news001.html.
32. Phumart P, Phodha T, Thamlikitkul V, et al. Health and economic impacts of antimicrobial resistant infections in Thailand: A preliminary study. JHSR 2012;6(3):352-60.
33. National antimicrobial resistance surveillance center, Thailand (NARST) [Internet]. Percentage of susceptible organisms isolated from all specimen, 49 hospitals, Jan-Sep 2019 [cited 2020 February 16]; Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2019/9/Jan-Sep2019-All.pdf.
34. National antimicrobial resistance surveillance center, Thailand (NARST) [Internet]. Antimicrobial resistance 2000-2019 (6M) [cited 2020 February 16]; Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2019-06M.pdf.
35. Sumpradit N, Suttajit S, Poonpolsub S, et al. Landscape of antimicrobial resistance situation and action in Thailand. National Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2014; Oct 8; Nontaburi, Thailand. Aksorn graphic and design publisher; 2015. p. 1-143.