USAID FROM THE AMERICAN PEOPLE

THOHUN

One Health WORKFORCE

# Antimicrobial Stewardship and Anitimicrobial Resistance in Animals

# การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์

# การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์
## Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance in Animals

ISBN:

**บรรณาธิการ**
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวลาสินี มูลอามาตย์

**ผู้นิพนธ์**
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวลาสินี มูลอามาตย์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิงบุญรัตน์ จันทร์ทอง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวรรณา ศิริมานะพงษ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. พัชรา เผือกเทศ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. ราณี ซิงห์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. กาญจนา อิ่มศิลป์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. ภัทรรัฐ จันทร์ฉายทอง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. รักธรรม เมฆไตรรัตน์
อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงศรินทร์ สุวรรณภักดี
อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงรัถยาภรณ์ ง๊ะสมัน
อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงสินีนาถ เจียมทวีบุญ
อาจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. อรรถวิทย์ โกวิทวที
นายสัตวแพทย์ชัยวัฒน์ พูลศรีกาญจน์

**จัดทำและเผยแพร่โดย**
เครือข่ายมหาวิทยาลัยสุขภาพหนึ่งเดียวแห่งประเทศไทย
(Thailand One Health University Network, THOHUN)
เลขที่ 420/6 อาคารตระหนักจิต หะริณสุต ชั้น 9
ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

**พิมพ์ครั้งที่ 1 :**
จำนวน : เล่ม
พิมพ์ที่ :

ลิขสิทธิ์เป็นของเครือข่ายมหาวิทยาลัยสุขภาพหนึ่งเดียวแห่งประเทศไทย
สามารถนำไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาเผยแพร่ความรู้ได้
โดยระบุข้อความขอบคุณเครือข่ายมหาวิทยาลัยสุขภาพหนึ่งเดียวแห่งประเทศไทย
ห้ามจำหน่ายหรือนำไปใช้ประโยชน์ทางการค้าโดยไม่ได้รับอนุญาต

# คำนำ

การดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance: AMR) เป็นวิกฤตทางสุขภาพร่วมกันของคน สัตว์และสิ่งแวดล้อม ซึ่งสหประชาชาติ องค์กร รัฐบาล หน่วยงานต่างๆ ทั่วโลกได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของปัญหาดังกล่าว ซึ่งมีความซับซ้อนเป็นอย่างมากเพราะมีความเกี่ยวข้องกับการควบคุมเชื้อควบคู่กับการควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพทั้งในคน สัตว์ และสิ่งแวดล้อม จึงเป็นปัญหาที่เกี่ยวข้องกับหน่วยงานและกลุ่มคนจำนวนมากทั้งในวิชาชีพสุขภาพและวิชาชีพอื่นๆ และรัฐบาลไทยได้ตระหนักถึงความสำคัญดังกล่าวจึงได้กำหนดให้มีแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 ที่ใช้หลักการลงมือทำ เน้นการทำงานร่วมกันอย่างบูรณาการและเสริมพลังกันและกัน เพื่อกระตุ้นให้เกิดความมุ่งมั่นทางการเมืองในการแก้ปัญหา AMR อย่างยั่งยืน ตามแนวคิด One Health มาเป็นจุดขับเคลื่อนแผนยุทธศาสตร์

การจัดทำหนังสือ “การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์”เพื่อใช้ประกอบการเรียนการสอนนิสิตนักศึกษาสัตวแพทย์และสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง ตลอดจนเพื่อเป็นแหล่งข้อมูลให้ผู้ที่เกี่ยวข้องกับงานด้านการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพ ด้วยการสนับสนุนจาก Thailand One Health University Network (THOHUN) และ United States Agency for International Development (USAID) นั้น ได้จัดทำเนื้อหาตามผลที่ได้จากการวิเคราะห์ช่องว่างสถานการณ์การใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย โดยผู้แทนจากภาคการศึกษา ภาครัฐและภาคเอกชน เมื่อวันที่ 20-21 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ร่วมกับการประยุกต์กรอบสมรรถนะหลักทางสุขภาพหนึ่งเดียวของกำลังคนภาครัฐ เครือข่ายมหาวิทยาลัยสุขภาพหนึ่งเดียวแห่งประเทศไทย (THOHUN) ซึ่งได้จัดทำเนื้อหาเป็น 7 บท และได้ทำการแบ่งเป็น 2 โมดูล ดังต่อไปนี้

โมดูล 1 ทำไมเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพจึงมีความสำคัญ ประกอบด้วยเนื้อหา 3 บท ได้แก่

1. สถานการณ์และผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ การวิเคราะห์ช่องว่างสถานการณ์การใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย
2. ยาต้านจุลชีพและกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย
3. มาตรฐานการทดสอบและการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

โมดูล 2 การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์และสิ่งแวดล้อม ประกอบด้วยเนื้อหา 4 บท ได้แก่

4. การตกค้างของยาต้านจุลชีพและการปนเปื้อนไปสู่สิ่งแวดล้อม
5. การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์เศรษฐกิจ
6. การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์น้ำ
7. การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสุนัขและแมว

การจัดทำโมดูลนี้สำเร็จด้วยคณะผู้จัดทำ ดังนี้

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวลาสินี มูลอามาตย์
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิงบุญรัตน์ จันทร์ทอง
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวรรณา ศิริมานะพงษ์
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.พัชรา เผือกเทศ
5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.ราณี ซิงห์
6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.กาญจนา อิ่มศิลป์
7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.ภัทรรัฐ จันทร์ฉายทอง
8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.รักธรรม เมฆไตรรัตน์
9. อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงศรินทร์ สุวรรณภักดี
10. อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงรัถยาภรณ์ งัะสมัน
11. อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงสินีนาถ เจียมทวีบุญ
12. อาจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.อรรถวิทย์ โกวิทวที
13. นายสัตวแพทย์ชัยวัฒน์ พูลศรีกาญจน์

ทั้งนี้คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเนื้อหาในหนังสือเลมนี้ คงจะเป็นประโยชน์ในการช่วยในการจัดการเรียนการสอน “การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์และสิ่งแวดล้อม” สำหรับนิสิต นักศึกษาสัตวแพทย์และสาขาอื่นที่เกี่ยวข้องต่อไป

คณะผู้จัดทำ

กันยายน 2561

# กิตติกรรมประกาศ

หนังสือฉบับนี้จัดทำขึ้นภายใต้การสนับสนุนจากองค์กรเพื่อการพัฒนาระหว่างประเทศแห่งสหรัฐอเมริกา หรือยูเอสเอด (United States Agency for International Development) เท่านั้น ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องในการกำหนดแนวคิด หรือเนื้อหาของหนังสือ ทั้งนี้ เป็นความรับชอบของเครือข่ายมหาวิทยาลัยสุขภาพหนึ่งเดียว ภายใต้โครงการพัฒนาศักยภาพของกำลังคนทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียว (One Health Workforce)

# สารบัญ

กรอบสมรรถนะหลัก.....7

**โมดูล 1 ทำไมเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพจึงมีความสำคัญ**

บทที่ 1 สถานการณ์และผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ การวิเคราะห์ช่องว่างสถานการณ์การใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย ..... **10**

- คำจำกัดความ ..... 12
- สถานการณ์และผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ ..... 13
- การวิเคราะห์ช่องว่างสถานการณ์การใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย ..... 17
- ข้อมูลด้านการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ ..... 19
- กรณีศึกษา ..... 21

บทที่ 2 ยาต้านจุลชีพและกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย ..... **27**

- ยาต้านจุลชีพ ..... 29
- กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย ..... 32
- กลไกการดื้อยาในระดับยีน ..... 36
- กรณีศึกษา ..... 39

บทที่ 3 มาตรฐานการทดสอบและการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ..... **41**

- การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ..... 43
- การวิเคราะห์ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ..... 45
- ยาต้านจุลชีพที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในสัตว์ของประเทศไทย ..... 47
- กรณีศึกษา ..... 50

**โมดูล 2 การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์และสิ่งแวดล้อม**

บทที่ 4 การตกค้างของยาต้านจุลชีพและการปนเปื้อนไปสู่สิ่งแวดล้อม ..... **57**

- การคงอยู่ของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม ..... 60
- การตกค้างของยาต้านจุลชีพในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ ..... 61
- การตกค้างของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม ..... 62
- กรณีศึกษา ..... 63

บทที่ 5 วิธีการใช้ยาและสารเคมีในสัตว์น้ำ ..... **65**
- ปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพและการตกค้างในสัตว์น้ำ ..... 67
- ปัญหาการดื้อยาในสัตว์น้ำ ..... 68
- การถ่ายทอดยีนและเชื้อดื้อยาจากระบบเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำไปยังสิ่งแวดล้อม ..... 69
- ความรู้พื้นฐานที่ต้องใช้ ..... 71
- ยาและสารเคมี ..... 75
- การใช้ยาต้านจุลชีพและสารเคมีเพื่อรักษาโรค ..... 77
- กรณีศึกษา ..... 85

บทที่ 6 เชื้อดื้อยาในสัตว์เศรษฐกิจ ..... **88**
- สถานการณ์เชื้อดื้อยาในโค ..... 91
- สถานการณ์เชื้อดื้อยาในสัตว์ปีก ..... 92
- สถานการณ์เชื้อดื้อยาในสุกร ..... 92
- กรณีศึกษา ..... 94

บทที่ 7 การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสุนัขและแมว ..... **97**
- การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพ ..... 100
- การปรับปรุงการใช้ยาต้านจุลชีพ ..... 102
- ปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์เลี้ยง ..... 103
- กรณีศึกษา ..... 104

ภาพสะท้อนและการประเมินผล (Reflection and Evaluation) ..... **107**

**ภาคผนวก**
- แหล่งค้นคว้าข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับเชื้อดื้อยา ..... 110

# กรอบสมรรถนะหลัก

กรอบสมรรถนะหลักของโมดูลการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์สำหรับนิสิต นักศึกษาสัตวแพทย์และสาขาอื่นที่เกี่ยวข้องนี้ได้ทำการประยุกต์จากกรอบสมรรถนะหลักทางสุขภาพหนึ่งเดียวของประเทศไทย เครือข่ายมหาวิทยาลัยสุขภาพหนึ่งเดียวแห่งประเทศไทย (THOHUN) และจะกล่าวถึงสมรรถนะเหล่านี้ในตัวอย่างการจัดการเรียนการสอน และการประเมินผลของแต่ละบท ซึ่งกรอบสมรรถนะหลักและสมรรถนะของหนังสือ “การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์” เพื่อใช้ประกอบการเรียนการสอนนิสิต นักศึกษาสัตวแพทย์และสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง เป็นดังนี้

| กรอบสมรรถนะหลัก | คำอธิบายสมรรถนะ | สมรรถนะ (competency) |
|---|---|---|
| **1. การวางแผนและการจัดการ (Planning & management)** | ความสามารถในการตั้งเป้าหมาย วางแผน ออกแบบ ดำเนินการ ติดตามผล และประเมินโครงการสุขภาพหนึ่งเดียว เพื่อให้การดำเนินการทางสุขภาพหนึ่งเดียวได้ประสิทธิภาพ และได้ผลลัพธ์ในแง่สุขภาพเป็นที่พึงพอใจ | 1.1 สามารถระบุสถานการณ์ปัจจุบันของประเด็นทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียวได้<br>1.2 สามารถอธิบายและระบุประเด็นปัญหาทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียวได้<br>1.3 สามารถประเมินการจัดการของทีมสุขภาพหนึ่งเดียวได้ |
| **2. การคิดเชิงระบบ (System thinking)** | ความสามารถในการวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลและปฏิสัมพันธ์กันในระดับโลก (global perspective) ซึ่งเป็นผลมาจาก ความเชื่อมโยงกัน หรือการพึ่งพาอาศัยซึ่งกันและกันระหว่างมนุษย์ สัตว์ สิ่งแวดล้อม และระบบนิเวศที่มีการแปรสภาพตลอดเวลา (dynamic interdependencies) | 2.1 สามารถระบุองค์ประกอบของระบบทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียวต่างๆ (จากสัตว์ มนุษย์ และสิ่งแวดล้อม) ได้<br>2.2 มีการวิเคราะห์ความเชื่อมโยงของระบบทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียว |
| **3. การสื่อสารและสารสนเทศศาสตร์ (Communication & informatics)** | ความสามารถในการแสวงหา ประมวล สังเคราะห์ แบ่งปัน และการแลกเปลี่ยนข้อมูลสารสนเทศที่เหมาะสมระหว่างภาคส่วน สาขาวิชาชีพต่างๆ ข้ามกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย เพื่อจัดตั้ง เสริมสร้าง และส่งเสริมการดำเนินการใดๆ ทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียว | 3.1 สามารถอธิบายถึงความสำคัญและการใช้งานข้อมูลสารสนเทศต่อทีมสุขภาพหนึ่งเดียวได้<br>3.2 สามารถระบุและวิเคราะห์บทเรียนที่ได้เรียนรู้มาได้<br>3.3 มีการประยุกต์ใช้ช่องทางการสื่อสารที่หลากหลาย |

| กรอบสมรรถนะหลัก | คำอธิบายสมรรถนะ | สมรรถนะ (competency) |
|---|---|---|
| **4. ภาวะผู้นำ (Leadership)** | ความสามารถในการริเริ่มให้เกิดวิสัยทัศน์แบบข้ามศาสตร์ร่วมกัน และสามารถสร้างแรงจูงใจ และแรงบันดาลใจให้ทีมจากภาคส่วนต่างๆ ในการจัดตั้ง จัดการ และส่งเสริมให้เกิดการดำเนินทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียว | 4.1 มีความตระหนักถึงความหลากหลายของความเชี่ยวชาญทางวิชาชีพ และของ วัฒนธรรมของสหสาขาที่อยู่ในทีมสุขภาพหนึ่งเดียว<br>4.2 สามารถระบุแรงจูงใจในการมีส่วนร่วม การถอนตัว หรือการเปลี่ยนตัวแทนของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย รวมทั้งสามารถดำเนินการแก้ไขใดๆ ตามความจำเป็นได้<br>4.3 สามารถสื่อสารแบบข้ามศาสตร์ เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของทีมสุขภาพหนึ่งเดียวได้ |
| **5. ความรู้ด้านสุขภาพหนึ่งเดียว (One Health Knowledge)** | ความสามารถในการทำความเข้าใจ อธิบาย ประยุกต์ใช้ ระบุ ทำบูรณาการ และถ่ายทอดความรู้ทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียว และความเชี่ยวชาญอย่างมีประสิทธิผล ด้วยความชำนาญที่ระดับต่างๆ กัน | 5.1 สามารถประยุกต์ใช้ อธิบาย ระบุ สาธิต และถ่ายทอดทักษะทางวิชาชีพ ในทางสุขภาพหนึ่งเดียว ความเชี่ยวชาญ และศักยภาพ บทบาทและหน้าที่ต่างๆ อย่างมี ประสิทธิผล ด้วยการใช้การคิดแบบวิทยาศาสตร์เชิงวิพากษ์ และการคิดเชิงระบบ ณ ระดับความสามารถต่างๆ เพื่อให้สอดคล้องกับสถานการณ์ท้องถิ่นโดยวิธีการทางด้านสุขภาพหนึ่งเดียวได้ |
| **6. วัฒนธรรมและจริยธรรม (Culture & ethics)** | ความสามารถในการเข้าใจ วิเคราะห์ และตระหนักถึงคุณค่าของความหลากหลายทางสังคม ทางศาสนา และทางประวัติศาสตร์ของวัฒนธรรมที่ต่างกัน ของบุคคล และในสังคมต่างๆ | 6.1 มีการระบุบรรทัดฐานปกติ และภูมิปัญญาของประวัติศาสตร์ท้องถิ่นและของเขตใกล้เคียง<br>6.2 สามารถบอกความเหมือนและความแตกต่างของประวัติศาสตร์ หรือวัฒนธรรมท้องถิ่นและประวัติศาสตร์โลกได้<br>6.3 สามารถเปรียบเทียบประเด็นในระดับโลกเกี่ยวกับวัฒนธรรมและศาสนาของตนเองได้ |
| **7. การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยา (Antimicrobial Stewardship & antimicrobial resistance)** | การสนับสนุนและส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี และลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ปริมาณการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ค่าใช้จ่ายและการเกิดเชื้อดื้อยา | 7.1 มีความเข้าใจในภาคปฏิบัติเชิงสัตวแพทย์สาธารณสุขที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ<br>7.2 สามารถวางแผนการจัดการเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ |

# โมดูล 1
# ทำไมเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพจึงมีความสำคัญ

# บทที่ 1

# สถานการณ์และผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ การวิเคราะห์ช่องว่างสถานการณ์การใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวลาสินี มูลอามาตย์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิงบุญรัตน์ จันทร์ทอง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร.ภัทรรัฐ จันทร์ฉายทอง
อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิง ศรินทร์ สุวรรณภักดี

## วัตถุประสงค์

1. ทราบความหมาย คำจำกัดความ ความสำคัญของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพและบริบทที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ กลไกการดื้อยา บทบาทและการก่อโรคของเชื้อดื้อยา และการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ
2. เข้าใจสถานการณ์และผลกระทบของแบคทีเรียดื้อยาและระบบสุขภาพหนึ่งเดียว
3. นำหลักการสุขภาพหนึ่งเดียวมาประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติ เพื่อลดปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์ชนิดต่างๆ

**ตัวอย่างการจัดการเรียนการสอน และการประเมินผล**

| เวลา | วิธีการสอน | สมรรถนะทางการเรียนรู้ | วิธีการประเมินผล | อุปกรณ์ |
|---|---|---|---|---|
| --- | ส่งเอกสารเนื้อหาในบทที่ 1 พร้อมลิงก์ที่เกี่ยวข้องไปศึกษาด้วยตนเองก่อนเรียน 1 สัปดาห์ | 3.1, 3.3, 4.1 | | • คู่มือและลิงก์ที่เกี่ยวข้อง |
| **5 นาที** | ถาม-ตอบประเด็นสำคัญของเนื้อหา | 2.1, 3.2, 3.3, 4.2, 4.3, 5.1 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการถาม-ตอบ<br>• การประเมินโดยเพื่อนร่วมชั้นเรียน | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | อภิปรายกลุ่มย่อย (กลุ่มละ 4-5 คน) จากกรณีศึกษา | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปราย | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | นำเสนอหน้าชั้นเรียน และแลกเปลี่ยนความคิดเห็น | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การประเมินผลงานและการนำเสนอผลงานที่ได้รับมอบหมาย<br>• การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปรายและถาม-ตอบ | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **5 นาที** | สรุปประเด็นสำคัญและประเมินผล | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • ผู้เรียนสะท้อนคิด | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall<br>• แบบประเมิน |

## คำจำกัดความ (definition)

**การดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance: AMR)**

หมายถึง ความสามารถของจุลชีพ (เช่น แบคทีเรีย ไวรัส และรา) ในการเจริญเติบโตหรืออยู่รอดได้แม้สัมผัสกับยาฆ่าเชื้อ (หรือ ยาต้านจุลชีพ) ที่มีความเข้มข้นเพียงพอในการฆ่าหรือยับยั้งจุลชีพในสายพันธุ์เดียวกัน หรือความสามารถของจุลชีพในการเจริญเติบโตหรืออยู่รอดได้ในสภาวะที่มีความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพที่สูงกว่าความเข้มข้นที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคในมนุษย์และสัตว์ ในที่นี้ AMR จะหมายถึงการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียเป็นหลัก

**ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial drug)**

หมายถึง ยาที่มีฤทธิ์ในการฆ่า ทำลาย หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ เช่น ยาปฏิชีวนะ หรือยาต้านแบคทีเรีย ยาต้านไวรัส และยาต้านเชื้อรา

**ยาปฏิชีวนะ (antibiotic)**

ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าหรือทำลายเชื้อแบคทีเรียหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย เช่น penicillin, doxycycline และ erythromycin เป็นต้น โดยมีชื่อที่ใช้เรียกแทนกันได้ คือ ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และยาต้านแบคทีเรีย (anti-bacterial drug)

**การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (antimicrobial stewardship: AMS)**

หมายถึง การสนับสนุนและส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม ทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการบริหารยา และระยะเวลา เป้าหมายเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีและลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ปริมาณการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ค่าใช้จ่ายและการเกิดเชื้อดื้อยา

**การใช้ยาอย่างสมเหตุผล (rational drug use)**

หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสมกับปัญหาสุขภาพ โดยใช้ยาในขนาดที่ถูกต้องกับผู้ป่วยแต่ละรายด้วยระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสมและมีค่าใช้จ่ายต่อชุมชนและผู้ป่วยน้อยที่สุด (นิยามตาม “rational use of medicines ขององค์การอนามัยโลก ปี 1985) [1]

และยังหมายถึง การใช้ยาโดยมีข้อบ่งชี้ เป็นยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิผลจริง สนับสนุนด้วยหลักฐานที่เชื่อถือได้ ให้ประโยชน์ทางคลินิกเหนือกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน มีราคาเหมาะสม คุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ไม่เป็นการใช้ยาซ้ำซ้อน คำนึงถึงปัญหาเชื้อดื้อยา เป็นการใช้ยาในกรอบบัญชียาอย่างเป็นขั้นตอนตามแนวทางการพิจารณาการใช้ยา โดยใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละกรณีด้วยวิธีการให้ยาและความถี่ในการให้ยาที่ถูกต้องตามหลักเภสัชวิทยาคลินิก ด้วยระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสม ผู้ป่วยให้การยอมรับ และสามารถใช้ยาดังกล่าวได้อย่างถูกต้องและต่อเนื่อง กองทุนในระบบประกันสุขภาพหรือระบบสวัสดิการสามารถให้เบิกจ่ายค่ายานั้นได้อย่างยั่งยืน เป็นการใช้ยาที่ไม่เลือกปฏิบัติ เพื่อให้ผู้ป่วยทุกคนสามารถใช้ยานั้นได้อย่างเท่าเทียมกันและไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับ [2]

## สถานการณ์และผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ (situation and impact of AMR)

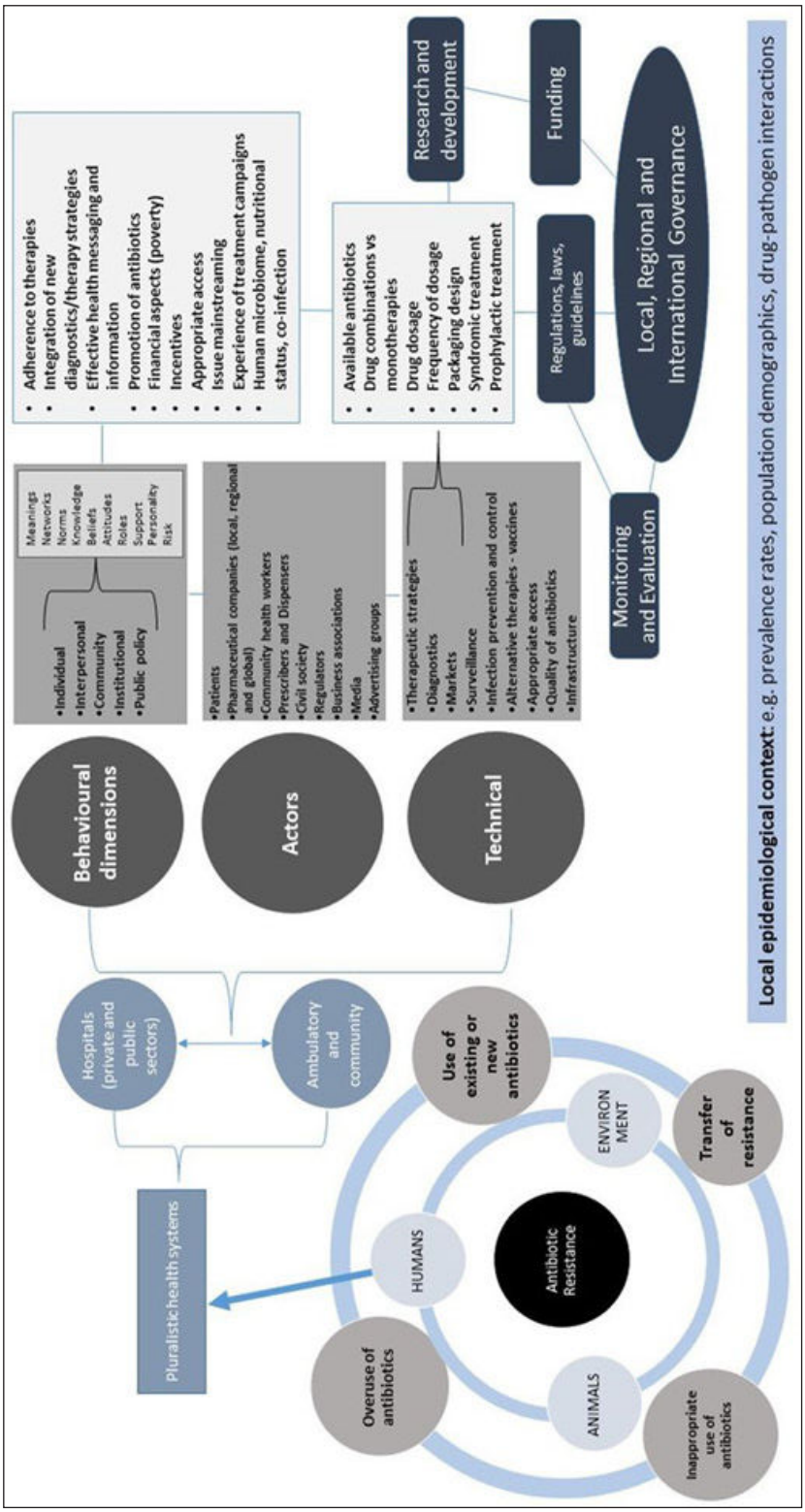
ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2471 ที่ Sir Alexander Fleming ค้นพบยาปฏิชีวนะ penicillin ถือว่าเป็นความสำเร็จอันยิ่งใหญ่ที่สามารถช่วยชีวิตคนนับล้านทั่วโลกจากการติดเชื้อแบคทีเรีย [3, 4] แต่แบคทีเรียก็มีการปรับตัวให้ดื้อต่อยา ส่งผลให้ยาปฏิชีวนะที่มีใช้ ณ ขณะนั้นๆ มีประสิทธิภาพลดลงในช่วงเวลาต่อมา และเหตุการณ์เหล่านี้ก็เกิดขึ้นซ้ำๆ กับการค้นพบยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ๆ

จากวิวัฒนาการการค้นพบยาปฏิชีวนะนั้น จะเห็นได้ว่า ในช่วงแรกมีการค้นพบยาปฏิชีวนะชนิดใหม่เป็นจำนวนมาก จนเรียกได้ว่าเป็นยุคทองของยาปฏิชีวนะ [3] แต่ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา (ตั้งแต่ พ.ศ. 2551) มียาปฏิชีวนะชนิดใหม่เพียง 2-3 ชนิดเท่านั้น เพราะอุตสาหกรรมยาเห็นว่าการวิจัยและพัฒนายาปฏิชีวนะเป็นการลงทุนที่ไม่คุ้มค่า เพราะไม่นานเชื้อแบคทีเรียก็จะพัฒนาตัวเองให้ดื้อต่อยาปฏิชีวนะชนิดใหม่นั้นได้อีก จนส่งผลให้ตลาดยาปฏิชีวนะมีอายุสั้น จึงเป็นการลงทุนที่ไม่น่าสนใจเมื่อเทียบกับการลงทุนในกลุ่มยาที่ใช้รักษาโรคเรื้อรังกลุ่มโรคไม่ติดต่อ (non-communicable diseases: NCD) เช่น ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และโรคหัวใจ [5]

จะเห็นได้ว่าในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา สถานการณ์ของเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะได้ทวีความรุนแรงมากขึ้นและยังไม่มีแนวโน้มจะคงที่หรือลดลง ขณะที่อัตราการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นแต่จำนวนยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ที่ออกสู่ท้องตลาดลดลงและแทบไม่มีเลย [6] จนกล่าวได้ว่าภาวะวิกฤติและการกระแพร่กระจายของการดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance; AMR) มีผลกระทบต่อระบบสุขภาพทั่วโลกในศตวรรษที่ 21 เพราะความด้อยประสิทธิภาพในด้านการป้องกัน และการรักษาภาวะการติดเชื้อที่มีสาเหตุจากแบคทีเรีย ปรสิต ไวรัสและเชื้อรา ซึ่งเห็นได้อย่างชัดเจนในกรณีเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลากหลายชนิดในประเทศต่างๆ ทั่วโลก [7, 8] และยังมีการรายงานเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา carbapenem และ colistin ซึ่งจัดว่าเป็นยาในกลุ่มสุดท้ายสำหรับใช้กำจัดเชื้อแกรมลบสายพันธุ์ที่มีการดื้อยาประเภท multiple drug resistance (MDR) [9]

### ผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพต่อระบบสาธารณสุข

การดื้อยาต้านจุลชีพเป็นหนึ่งในภัยคุกคามทางสุขภาพที่สำคัญในศตวรรษที่ 21 จากบทความที่มีอิทธิพลสูงมากโดย Jim O'Neill รายงานในปี ค.ศ. 2014 คาดว่าทั่วโลกจะเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 700,000 คน และหากไม่มีการแก้ปัญหาอย่างจริงจัง คาดว่าในปี ค.ศ. 2050 การเสียชีวิตจะสูงถึง 10 ล้านคน โดยทวีปเอเชียและแอฟริกาจะเสียชีวิตมากที่สุด คือ 4.7 และ 4.2 ล้านคน ตามลำดับ [10] ซึ่งจากการคาดการณ์ดังกล่าวเป็นปัจจัยที่ทำให้ค่าผลิตภัณฑ์มวลรวมของประเทศ (gross domestic product; GDP) ทั่วโลกลดลงประมาณ 2-3.5% ซึ่งคิดเป็นมูลค่าการสูญเสียทั่วโลกประมาณ 60-100 ล้านล้านดอลลาร์สหรัฐ [10-12] ในปี ค.ศ. 2015 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้ประกาศแผนยุทธศาสตร์การจัดการเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ และนำเสนอแผนยุทธศาสตร์ในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกในปี ค.ศ. 2017 ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งเน้นเฉพาะการใช้ยาต้านจุลชีพในมนุษย์ โดยแสดงถึงปัจจัยของการใช้ยาต้านจุลชีพในการก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาและผลกระทบต่อระบบสาธารณสุข ซึ่งประกอบไปด้วย บุคคลหรือองค์กรที่มีบทบาทต่อระบบสุขภาพและเกี่ยวข้องกับยาต้านจุลชีพ ความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับระบบการควบคุม การเข้าถึงของการใช้ยาต้านจุลชีพ รวมถึงแนวปฏิบัติการใช้ยาต้านจุลชีพ ปัจจัยที่มีผลต่อพฤติกรรมของ




**รูปที่ 1** ปัจจัยของการใช้ยาต้านจุลชีพในการก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาและผลกระทบต่อระบบสาธารณสุข [13]

การใช้ยา วิธีการติดตามและป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ [13] นอกจากนี้ การดื้อยาของเชื้อในประชากรขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ตัวเชื้อแบคทีเรีย โฮสต์ และปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม ได้แก่ การได้รับยาเพื่อการรักษาทางคลินิก ของเสียในสิ่งแวดล้อม และการปนเปื้อน เป็นต้น แม้ว่าจะมีการศึกษาปัจจัยและรูปแบบการใช้ยาต้านแบคทีเรียที่ส่งผลให้เชื้อพัฒนาตัวเองจนทำให้เกิดการดื้อยาเป็นจำนวนมาก แต่ยังคงขาดแคลนองค์ความรู้ด้านการจัดการในภาวะฉุกเฉิน การกระจายตัวและการส่งต่อการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มประชากร ด้วยแนวโน้มการเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องของเชื้อแบคทีเรียดื้อยา กำลังผลักดันให้โลกเข้าสู่ “ยุคหลังยาปฏิชีวนะ (post-antibiotic era)” ที่การติดเชื้อแบคทีเรียเพียงเล็กน้อยอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ [14] จนอาจส่งผลให้เกิดการล่มสลายทางการแพทย์แผนปัจจุบัน (collapse of modern medicine) เนื่องจากไม่สามารถทำการผ่าตัดทั่วไป การผ่าตัดเพื่อเปลี่ยนหรือเพื่อปลูกถ่ายอวัยวะ ตลอดจนการรักษามะเร็งด้วยเคมีบำบัด เพราะหัตถการทางการแพทย์เหล่านี้ล้วนแต่ต้องพึ่งพิงประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ [15]

การใช้ยาต้านจุลชีพที่มากขึ้นทำให้อัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน ในภาพรวมทั่วโลกพบว่าในปี ค.ศ. 2000-2010 มีการใช้ยาต้านจุลชีพในมนุษย์เพิ่มขึ้นร้อยละ 36 ซึ่งส่วนมากเป็นการใช้ยากลุ่ม cephalosporins และ broad-spectrum penicillins และที่สำคัญ คือ อัตราการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม carbapenems และ polymyxins เพิ่มขึ้นร้อยละ 45 และ 13 ตามลำดับ ซึ่งทั้ง carbapenems และ polymyxins ถือว่าเป็นยาต้านจุลชีพลำดับสุดท้ายสำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยาที่รุนแรง [16] นอกจากนี้ การใช้ยาต้านจุลชีพในการเลี้ยงสัตว์และภาคการเกษตรก็มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเช่นกัน ซึ่งคาดว่าจะมีการใช้ยาต้านจุลชีพในภาคการเกษตรเพิ่มขึ้นร้อยละ 67 หรือจาก 63,000 ตัน เป็น 106,000 ตันในปี ค.ศ. 2010-2030 [17]

งานวิจัยจำนวนมากพบการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุผลในสถานพยาบาลทุกระดับของประเทศ แม้แต่ในโรงพยาบาลที่เป็นสถาบันการผลิตแพทย์ก็พบการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุผลสูงถึงร้อยละ 25-91 [18, 19] และจากการสำรวจร้านยา 280 แห่ง พบว่า มีการจ่ายยาต้านจุลชีพใน 5 กลุ่มโรคและอาการที่ไม่ควรใช้ยาต้านจุลชีพ ได้แก่ influenza, acute viral sinusitis, acute viral pharyngitis, acute viral gastroenteritis และ non-infected skin abrasion สูงถึงร้อยละ 64-80 [20]

การใช้ยาต้านจุลชีพที่มากเกินจำเป็นไม่เพียงแต่จะทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา แต่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอีกด้วย ข้อมูลในระหว่างปี พ.ศ. 2527-2557 รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านจุลชีพด้วยสัดส่วนที่สูงกว่ายากลุ่มอื่น โดยเฉพาะกรณีที่มีอาการแพ้ยาที่รุนแรง คือ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) ซึ่งเป็นผลจากการใช้ยา sulfamethoxazole + trimethoprim ด้วยสัดส่วนสูงที่สุด [21]

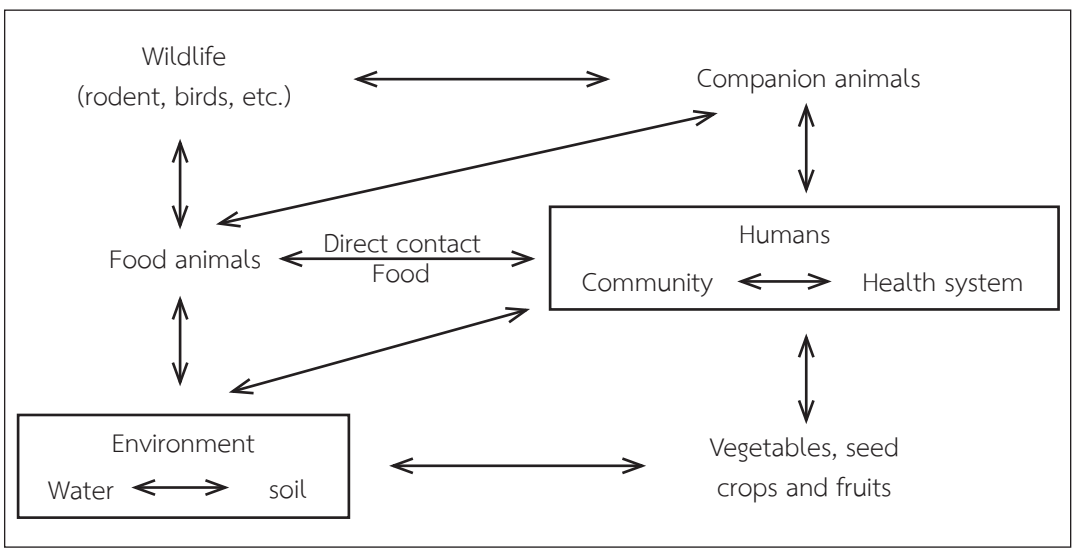
## ผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพต่อระบบสาธารณสุขในประเทศไทย

จากการศึกษาเบื้องต้นถึงผลกระทบจากเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพที่มีผลต่อสุขภาพและค่าใช้จ่ายในประเทศไทยอันเนื่องมาจากเชื้อดื้อยา 5 ชนิด ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) โดยคำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วยใน 1,023 โรงพยาบาล ข้อมูลการติดเชื้อในโรงพยาบาล 16 แห่ง และข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อกลุ่มเป้าหมายจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย 1 แห่ง พบว่า การติดเชื้อดื้อยามีจำนวน

87,751 ครั้ง ซึ่งทำให้มีผู้เสียชีวิตจากเชื้อดื้อยา 38,481 คน (หรือโดยเฉลี่ยเสียชีวิต 104 คน/วัน) และต้องอยู่รักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวัน คิดเป็นมูลค่ายาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาเชื้อดื้อยา 2,539-6,084 ล้านบาท และมูลค่าการสูญเสียทางเศรษฐกิจโดยรวมไม่ต่ำกว่า 40,000 ล้านบาท [22] หรือประมาณ 0.6% ของผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศ (Gross Domestic Product: GDP) และอัตราการเสียชีวิตจากการดื้อยาต้านจุลชีพของประเทศไทยสูงกว่าในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศสมาชิกในกลุ่มสหภาพยุโรป ซึ่งอาจสะท้อนขนาดของปัญหาของการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศที่กำลังพัฒนา [23]

**ผลกระทบของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพต่อสุขภาพสัตว์และสิ่งแวดล้อม**

นอกจากการดื้อยาต้านจุลชีพในมนุษย์จะเป็นปัญหาสำคัญแล้ว ยังพบปัญหานี้ในสัตว์และสิ่งแวดล้อม และมีรายงานเกี่ยวกับถึงความเสี่ยงในการส่งผ่านของเชื้อจุลชีพดื้อยาจากสัตว์หรือสิ่งแวดล้อมมาสู่มนุษย์ได้ มีการศึกษาอุบัติการณ์ดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาล ชุมชน และฟาร์มเลี้ยงสัตว์ พบว่าการดื้อยาของเชื้อสามารถส่งต่อสัตว์สู่คนและจากคนสู่สัตว์ได้ โดยส่งผ่านโดยตรงจากตัวเชื้อที่ดื้อยาเอง หรือส่งผ่านทางอ้อมจากการกระจายยีนที่เชื้อยาจากเชื้อในตัวสัตว์ไปยังเชื้อแบคทีเรียในมนุษย์ และการใช้ยาต้านแบคทีเรียในทางการสัตวแพทย์มีส่วนเกี่ยวข้องกับการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ เชื้อก่อโรคในสัตว์ เชื้อที่ก่อโรคในมนุษย์ที่มีสัตว์เป็นแหล่งสะสม และเชื้อที่ไม่ก่อโรคที่ได้รับจากสัตว์ การแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียจากสัตว์สู่มนุษย์มีหลายช่องทาง ได้แก่ การสัมผัสโดยตรงกับตัวสัตว์หรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์ เช่น เนื้อสัตว์ ปลา ไข่ และผลิตภัณฑ์จากนม ทางอ้อมทางสิ่งแวดล้อม หรือจากสัตว์ที่ไม่ใช้บริโภค เช่น สัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อน หรือสัตว์ป่าเป็นต้น (รูปที่ 2) [24, 25] ช่องทางดังกล่าวแสดงการส่งผ่านเชื้อดื้อยาและยีนดื้อยาระหว่างสัตว์ในฟาร์ม หรือระหว่างมนุษย์กับสัตว์ และได้แสดงให้เห็นว่าสัตว์เป็นแหล่งสะสมยีนดื้อยาซึ่งจะมีผลกระทบต่อทั้งสุขภาพของมนุษย์และของสัตว์ แต่อย่างไรก็ตามเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาต้านแบคทีเรียในสัตว์สามารถก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ได้ และยังสามารถเจริญและทำให้ติดเชื้อในโฮสท์หลากหลายได้ [26]




**รูปที่ 2** แผนภาพแสดงช่องทางการส่งผ่านระหว่างเชื้อแบคทีเรียและยีนดื้อยาต้านแบคทีเรีย ระหว่างสัตว์ สิ่งแวดล้อมและมนุษย์ [26]

การใช้ยาต้านจุลชีพในปศุสัตว์และสัตว์บริโภคโดยเฉพาะในสุกรพบว่ามีผลต่อการเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่ได้มาจากสัตว์ ผลิตภัณฑ์จากสัตว์ และสิ่งแวดล้อมของสัตว์นั้น [27, 28] การเฝ้าระวังสถานการณ์เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพของประเทศต่างๆ ทั่วโลก เช่น สหรัฐอเมริกา แคนาดา สาธารณรัฐประชาชนจีน ประเทศในกลุ่มยุโรปตะวันตก และประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้ในสัตว์ปศุสัตว์ เช่น โคเนื้อ โคนม สุกร และสัตว์ปีก เป็นต้น รวมถึงโอกาสที่ผู้บริโภคได้สัมผัสหรือได้รับเชื้อดังกล่าว [27, 29-31] ดังเช่น การศึกษาการดื้อยาและการใช้ยาต้านจุลชีพในสุกรในกรุงพนมเปญพบการดื้อยาแบบ MDR มากกว่า 79% จากตัวอย่างซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่เหมาะสมในฟาร์มเลี้ยงสุกร [31]

ปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มของสัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อน เช่น สุนัขและแมวมีแนวโน้มสูงขึ้นเนื่องจากมีการใช้ยาในปริมาณที่เพิ่มมากขึ้น [32] ซึ่งปัญหาดังกล่าวจะส่งผลต่อมนุษย์โดยตรง เนื่องจากสัตว์ในกลุ่มนี้จะมีความใกล้ชิดกับมนุษย์ เมื่อสัตว์เลี้ยงเจ็บป่วยก็ดำเนินการรักษาเพื่อมุ่งหวังให้สัตว์เลี้ยงมีสุขภาพและสวัสดิภาพที่ดี และด้วยความสัมพันธ์ระหว่าง เจ้าของสัตว์เลี้ยง สัตวแพทย์ และบุคลากรที่ดูแลสุขภาพสัตว์เลี้ยงจึงมีโอกาสที่จะถ่ายทอดแบคทีเรียก่อโรคและยีนที่ก่อให้เกิดการดื้อต่อยาต้านแบคทีเรีย (antibacterial resistance genes) ระหว่างกันแบบ bidirectional transmission [33] ตัวอย่างของแบคทีเรียที่มักก่อโรคในสัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อนและเป็นแบคทีเรียประจำถิ่นในมนุษย์และพบว่ามีการดื้อยาต้านแบคทีเรียในสัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อน ได้แก่ *Escherichia coli* (*E. coli*) [34-36] และ *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) [36] โดย *E. coli* มักก่อให้เกิดโรคการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และอาการท้องเสีย ในขณะที่ S. aureus มักก่อให้เกิดโรคติดเชื้อที่บริเวณผิวหนัง ภาวะติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ และหูชั้นกลางอักเสบในสัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อน โดยที่ *E. coli* อาศัยเป็นแบคทีเรียประจำถิ่นในทางเดินอาหาร ในขณะที่ *S. aureus* อาศัยเป็นแบคทีเรียประจำถิ่นในระบบทางเดินหายใจของคน โอกาสที่จะมีการแพร่เชื้อดื้อยาจากสัตว์มาสู่มนุษย์สามารถเกิดขึ้นได้โดยการสัมผัสโดยตรงที่ผิวหนัง หรือการปนเปื้อนของน้ำลายหรืออุจจาระ ซึ่งมีข้อมูลการศึกษาสนับสนุนการการแพร่ระหว่างสัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อนและมนุษย์โดยมีการพบเชื้อ *E. coli* ที่เป็นสายพันธุ์ดื้อยาหลายชนิด (MDR) ในมนุษย์และในแมว รวมทั้งในสิ่งแวดล้อมเป็นเชื้อสายพันธุ์เดียวกัน ตลอดจนในสัตว์ป่าก็พบปัญหาในลักษณะเดียวกัน [37, 38] ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการกระจายตัวของเชื้อและยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยามีปัญหาเกี่ยวกับการวางรูปแบบการรักษาและส่งผลกระทบต่อสุขภาพของประชากรในวงกว้าง [39-41] นอกจากนี้ได้มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่ามีการปนเปื้อนของเชื้อดื้อยาจุลชีพในสิ่งแวดล้อม ได้แก่ แหล่งน้ำ ดินและของเสีย แล้วกระทบต่อสุขภาพและประสิทธิภาพการใช้ยาต้านจุลชีพของประชากรในชุมชน [40, 42]

## การวิเคราะห์ช่องว่างสถานการณ์การใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย

จากการประชุมเพื่อวิเคราะห์ช่องว่างในการใช้ยาต้านจุลชีพ ณ วันที่ 20-21 ธันวาคม 2560 ณ โรงแรมเดอะ สุโกศล กรุงเทพมหานคร ได้มีการรวบรวมความคิดเห็นจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย และนักวิชาการที่ปฏิบัติงานและสามารถให้ความคิดเห็นด้านการใช้ยาต้านจุลชีพทางสัตวแพทย์ได้ในแต่ละสาขา ได้แก่ การใช้ยาในปศุสัตว์ สัตว์น้ำ และสัตว์เลี้ยง เป็นต้น โดยมีกระบวนการรวบรวมข้อมูลแบบสนทนากลุ่ม (focus group) ซึ่งได้มีการให้น้ำหนักความสำคัญของประเด็นต่างๆ และมีการนำเสนอในภาพรวมของสถานการณ์ที่เกิดขึ้น มีดังต่อไปนี้

### 3.1 ปศุสัตว์

พบว่าประเด็นสำคัญที่สุด ได้แก่ การขาดมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการ และร้านขายยาสัตว์ที่ไม่มีสัตวแพทย์ดูแล ทำให้เกิดปัญหาการใช้ยาปลอมและผิดมาตรฐาน รวมถึงความไม่เข้าใจเกี่ยวกับเรื่องการดื้อยาต้านจุลชีพของผู้ใช้ยาและเกษตรกร นอกจากนี้ ยังพบว่าประเทศไทยยังขาดศูนย์รวบรวมข้อมูลการดื้อยาของคน สัตว์และสิ่งแวดล้อม และการจัดลำดับความสำคัญของเชื้อดื้อยาที่ยังไม่ตรงกับสถานการณ์ที่เกิดขึ้นในปัจจุบัน ตามลำดับการแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้ให้ความสำคัญในเรื่องการดำเนินการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยา การจัดตั้งศูนย์เครือข่ายข้อมูลด้านเชื้อดื้อยาแห่งชาติ การรวบรวมและเผยแพร่องค์ความรู้ให้แก่สัตวแพทย์ และผู้ที่เกี่ยวข้องในทุกสาขาอาชีพให้มีความรู้และตระหนักถึงการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล นอกจากนี้การประเมินความเสี่ยงของการเกิดเชื้อดื้อยาและการบังคับใช้ยาให้ถูกต้องตามกฎหมายยังเป็นอีกส่วนหนึ่งที่มีการเสนอให้มีการปฏิบัติเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าวด้วย

### 3.2 สัตว์น้ำ

เป็นภาคส่วนที่ควรให้ความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง เพราะเกี่ยวข้องโดยตรงต่อผู้บริโภคและการส่งออก โดยประเด็นปัญหาสำคัญ ได้แก่ ผู้ให้บริการและผู้อบรมให้ความรู้แก่เกษตรกรไม่สามารถสื่อสารให้เข้าใจได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเกิดช่องว่างด้านนโยบายระหว่างกรมปศุสัตว์และกรมประมงในการกำหนดชนิดยาต้องห้ามและยาที่อนุญาตให้ใช้ได้ในการเลี้ยงสัตว์ปศุสัตว์และการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ รวมถึงภาครัฐยังขาดบุคลากรที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการวินิจฉัยโรค แนะนำ และ/หรือควบคุมการใช้สารเคมีในสถานเพาะเลี้ยง หรือมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยาและสารเคมีอย่างเพียงพอ เป็นต้นนอกจากนี้ เกษตรกรยังขาดการรับรู้ข่าวสารจากทางภาครัฐ ความรู้เรื่องการวิเคราะห์สาเหตุการเกิดโรคในเบื้องต้น ที่ก่อให้เกิดการใช้ยาและสารเคมีเพื่อการรักษาโรคอย่างไม่เหมาะสม ซึ่งส่วนใหญ่อาศัยวิธีการทำตามเพื่อนเกษตรกร และขาดการตระหนักถึงความรับผิดชอบต่อปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพต่อผู้บริโภค รวมถึงผู้บริโภคยังมีความกังวลต่อการปนเปื้อนของสารตกค้างในน้ำจากการทำกิจกรรมการประมงลงสู่แหล่งน้ำสาธารณะด้วย การแก้ไขปัญหาดังที่กล่าวไว้ในเบื้องต้นได้ให้ความสำคัญในเรื่องการบังคับใช้กฎหมายเพื่อป้องกันการจำหน่ายยาที่ไม่ได้มาตรฐานในร้านขายยา และเคมีภัณฑ์สำหรับสัตว์น้ำ โดยจัดตั้งหน่วยงานกลางเป็นผู้ตรวจสอบและบังคับใช้กฎหมาย และกำหนดมาตรฐานยาและสารเคมี เป็นต้น นอกจากนี้ควรจัดให้มีการอบรมให้ความรู้แก่เกษตรกรและผู้ประกอบการเกี่ยวกับการจัดการเพื่อป้องกันโรค รวมถึงการใช้เทคโนโลยีการสื่อสารเพื่อการวินิจฉัยโรคเบื้องต้นแก่เกษตรกร เพื่อนำไปสู่การใช้ยาและสารเคมีอย่างเหมาะสม นอกจากนี้ ควรมีการพัฒนากระบวนการตรวจสอบการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ที่มีความไวและความแม่นยำสูงและหาตลาดเพื่อรองรับและเพิ่มมูลค่าของสินค้าที่ผลิตจากฟาร์มที่ได้รับมาตรฐานด้วย

### 3.3 สัตว์เลี้ยง

ในสถานการณ์ปัจจุบัน ยังพบปัญหาการใช้ยาที่ไม่สมเหตุผล ได้แก่ โรงพยาบาลสัตว์เอกชนขนาดใหญ่จะนิยมใช้ยาที่ให้ผลรวดเร็วที่สุด โดยไม่คำนึงถึงชนิดของยาที่ใช้ว่ามีการขึ้นทะเบียนหรือไม่ และเลือกใช้ยาที่สามารถสั่งจ่ายได้สะดวก มีความถี่ของการให้ยาน้อย เช่น เลือกจ่ายยาที่ใช้ครั้งเดียว หรือน้อยครั้งต่อวัน รวมถึงเลือกใช้ยาตามประสบการณ์ของตน โดยเลือกตามระบบของการเกิดโรคที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อหรือมีอาการตามลำดับของข้อแนะนำการใช้ยา หรืออาจไม่สนใจข้อแนะนำดังกล่าว เป็นต้น โรงพยาบาลสัตว์ขนาดเล็กจะนิยมใช้ยาที่ใช้ในคนเพื่อเป็นการลดต้นทุนยา ซึ่งยาบางชนิดอาจมีประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับยาที่ใช้ในสัตว์โดยตรง นอกจากนี้ การใช้ยา

ต้านจุลชีพร่วมกับยากลุ่มสเตียรอยด์ อาจทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง และการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดยา ควรคำนึงถึงข้อเท็จจริงและคำแนะนำในการใช้ยาด้วย ทั้งนี้จะเห็นได้ว่า ศาสตร์และศิลป์ของการเลือกใช้ยาอาจก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาได้ ดังนั้น สัตวแพทย์จึงควรตระหนักถึงผลเสียที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยาที่ไม่ถูกต้อง และมีความตระหนักในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่ถูกต้องให้มากขึ้น เช่น ทำการแยกเชื้อแบคทีเรียและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาก่อนนำมาใช้ ในประเทศไทยเริ่มมีการทำวิจัยเพื่อศึกษาการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เลี้ยงมากขึ้น ซึ่งควรมีการส่งเสริมให้มีการนำผลวิจัยมาใช้ประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้ยาให้ถูกต้อง อย่างไรก็ตาม สภาวิชาชีพ สมาคมวิชาชีพทางการสัตวแพทย์และมหาวิทยาลัย ได้มีการเปิดอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้น

ปัจจุบันพบว่าการแนะนำการใช้ยาแก่เจ้าของสัตว์จากการสั่งจ่ายยาในคลินิกหรือโรงพยาบาลสัตว์มีเพิ่มขึ้น อีกทั้งสถาบันการศึกษายังได้สอดแทรกการเรียนการสอนเรื่องการสื่อสารกับเจ้าของสัตว์เพื่อการใช้ยาอย่างถูกต้องด้วย แต่ยังพบปัญหาด้านการสื่อสารที่ดีระหว่างห้องจ่ายยาและเจ้าของสัตว์ในทางสถานพยาบาลสัตว์บางแห่ง ซึ่งสัตวแพทย์ประจำห้องยาอาจเป็นเรื่องจำเป็นในอนาคต นอกจากนี้ยังพบปัญหาแหล่งบริการวิชาการทางห้องปฏิบัติการและการแปลผลเกี่ยวกับเชื้อดื้อยาเพื่อแนะนำข้อปฏิบัติแก่สัตวแพทย์มีจำนวนน้อย ดังนั้น การสร้างเครือข่ายห้องปฏิบัติการและทำให้เกิดมาตรฐานจะส่งเสริมและประชาสัมพันธ์การใช้ผลจากทางห้องปฏิบัติการมาประกอบการตัดสินใจเพื่อการเลือกใช้ยาที่ถูกต้องมากขึ้น รวมถึงการจัดทำแนวทางปฏิบัติเรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพและการรณรงค์ผ่านการศึกษา เป็นสิ่งที่คาดหวังในการลดปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพในอนาคต

## ข้อมูลด้านการใช้ยาและการดื้อยาต้านจุลชีพ

องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ตระหนักถึงความสำคัญของการดื้อยาต้านจุลชีพ ซึ่งจัดเป็นกลุ่มเชื้ออุบัติใหม่ที่พบการแพร่กระจายไปทั่วโลก โดยส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาโดยตรงและค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการรักษา [43] เชื้อดื้อยาที่มักพบว่าเป็นปัญหาทางสาธารณสุขและในสัตว์ ได้แก่ Methicillin-resistant staphylococci (MRS) ซึ่งเป็นเชื้อที่พบได้ทั้งในสถานพยาบาลคนและสัตว์ โดยในสัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อน มักพบการติดเชื้อบริเวณเนื้อเยื่ออ่อน ผิวหนัง แผลหลังผ่าตัด การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและภาวะปอดอักเสบ ถึงแม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ของโรคค่อนข้างต่ำแต่ก็มีรายงานการพบเชื้อดังกล่าวบ่อยครั้งมากขึ้น [44] และผู้ป่วยที่ติดเชื้อนี้มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อถึง 64% เป็นต้น [43] โดยมีรายงานการพบเชื้อระหว่างคนที่เลี้ยงสัตว์สู่คนที่ไม่ได้เลี้ยงสัตว์ด้วย [45] และยังสามารถแยกได้จากสุกรและฟาร์มสุกรด้วย [46, 47] นอกจากนี้ยังพบเชื้อในกลุ่ม Enterococci ซึ่งแม้จะไม่รุนแรงนัก แต่ก็เป็นสาเหตุทำให้เกิดปัญหาติดเชื้อในกระแสเลือดได้ ตัวอย่างเชื้อในกลุ่มนี้ ได้แก่ vancomycin-resistant enterococci (VRE) ซึ่งเชื้อดังกล่าวมีรายงานการแลกเปลี่ยนยีนกันระหว่างเชื้อ Enterococci ที่พบในคนและสัตว์ [48] และกลุ่ม ampicillin-resistant *E. faecium* ส่วนในวงศ์ Enterobacteriaceae เชื้อที่สำคัญได้แก่ *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. และ *Salmonella* spp. เป็นต้น เชื้อ MDR *E. coli* sequence type (ST) 131 เป็นเชื้ออุบัติใหม่ซึ่งก่อปัญหาในคนและมีการแพร่กระจายทั่วโลก มีรายงานการแยกเชื้อได้ในสัตว์เลี้ยงเช่นกัน [49] นอกจากนี้ เชื้อ *E. coli* ดื้อยาที่เกิดจากสัตว์เลี้ยง มีรายงานการส่งผ่านเชื้อระหว่างคนสู่คนได้ [50] ยิ่งกว่านั้น ยังมีเชื้อ *P. aeruginosa* ที่อยู่ในกลุ่มดังกล่าว ซึ่งมักจะแยกเชื้อได้จากในหูและหนองจากผิวหนังสุนัข และมีรายงานพบการดื้อต่อยาบางชนิด เช่น gentamicin, amikacin และยาในกลุ่ม fluoroquinolones เป็นต้น [51]

มีรายงานการส่งผ่านเชื้อดื้อยาที่เกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ที่นำมาบริโภค (food-producing animals) ไปยังมนุษย์ได้หลายรูปแบบ ทั้งรูปแบบการส่งผ่านทางอาหาร (foodborne route) และไม่ใช่การส่งผ่านทางอาหาร (non-foodborne route) [52] โดยเชื้อดื้อยาที่สามารถแยกได้จากปศุสัตว์และมีความสำคัญต่อสาธารณสุข ได้แก่ *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae* และ MRSA ซึ่งพบว่าเชื้อที่แยกได้จากสุกรมีความใกล้เคียงกับเชื้อที่แยกได้จากผู้เลี้ยงสุกรหรือผู้อยู่ในพื้นที่ใกล้เคียงฟาร์มสุกร [53] อย่างไรก็ตาม การอธิบายเรื่องเชื้อดื้อยาที่เกิดขึ้นภายในฟาร์มและจากสัตว์ที่นำมาบริโภคมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ และในบางกรณีหลักฐานที่ใช้เพื่ออธิบายเรื่องดังกล่าวยังไม่เพียงพอ เป็นต้น [54]

จากการรวมรวบข้อมูลการพบเชื้อดื้อยาพบว่า ยาในกลุ่ม virginiamicin, macrolides และกลุ่ม cephalosporins มีความสำคัญเนื่องจากมีความสำคัญต่อการเกิดเชื้อดื้อยาในคน ในขณะที่การพบเชื้อดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones และกลุ่ม tetracyclines ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการดื้อยา [54] ในกลุ่มสัตว์น้ำมีการศึกษาการส่งผ่านของเชื้อดื้อยาในแหล่งน้ำที่ใช้ในการเพาะเลี้ยงสัตว์ [55, 56] นอกจากนี้ยังมีการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อใช้ในการอธิบายการส่งผ่านเชื้อดื้อยาในแหล่งน้ำ เช่น ในยากลุ่ม fluroquinolones ด้วย [57] และจากการรายงานและเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ พบว่าในหลายประเทศได้ให้ความสำคัญต่อการศึกษาปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะในปศุสัตว์และสัตว์เลี้ยง [58, 59] และรูปแบบการใช้ยาที่อาจส่งผลต่อการเกิดเชื้อดื้อยา [60] รวมทั้งประเทศไทยด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาเรื่องการให้ความรู้เพื่อการป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในประเทศเนเธอร์แลนด์ โดยพบว่ากลุ่มเกษตรกรที่ได้รับการแนะนำเรื่องการใช้ยาจะมีการลดปริมาณการใช้ยาได้เร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการแนะนำเรื่องการใช้ยา ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้ใช้เวลาในการศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005-2012 โดยพบว่ามีผู้ใช้ยาสำหรับการรักษาเต้านมอักเสบลดลงมากที่สุด และมีการใช้ยาใน generation ที่ 3-4 ของกลุ่ม cephalosporins และยากลุ่ม fluroquinolones ลดลงจาก 18% ในปี ค.ศ. 2005 เหลือ 1% ในปี ค.ศ. 2012 [61]

ประเทศไทยประกาศใช้แผนยุทธศาสตร์เชื้อดื้อยาในปี พ.ศ. 2559 โดยได้มีการวางโครงการไว้ 5 ประการ ดังต่อไปนี้ (1) การใช้เครือข่ายสุขภาพหนึ่งเดียวเพื่อการเฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพ (2) การกำกับดูแลการช่องทางการกระจายยาต้านจุลชีพ (3) การป้องกันการติดเชื้อดื้อยาในคน โดยควบคุมและเลือกใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสม (4) การป้องกันการติดเชื้อดื้อยาในปศุสัตว์และสัตว์เลี้ยง โดยควบคุมและเลือกใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสม และ (5) ให้ความรู้และสร้างความตระหนักต่อผู้ที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับเรื่องเชื้อดื้อยา ทั้งนี้ ได้มีการตั้งเป้าหมายว่าในปี พ.ศ. 2564 ประเทศไทยจะสามารถ (1) ลดอัตราการป่วยด้วยเชื้อดื้อยาได้ 50% (2) ลดการใช้ยาต้านจุลชีพในคน 20% (3) ลดการใช้ยาต้านจุลชีพในปศุสัตว์และสัตว์เลี้ยง 30% (4) ผู้ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านจุลชีพมีความรู้และตระหนักถึงการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างถูกต้องเพิ่มขึ้น 20% และ (5) มีโครงการหรือกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับงานด้านเชื้อดื้อยาอยู่ในระดับ 4 ตามเกณฑ์ของ the World Health Organization's Joint External Evaluation tool for the 2005 International Health Regulations [62]

**กรณีศึกษา**

สถานการณ์การติดเชื้อ vancomycin-resistance enterococci (VRE) ในผู้ป่วยพักฟื้นในโรงพยาบาลและมาตรการจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ในช่วงปี ค.ศ. 2000 โดยการห้ามใช้ยาต้านจุลชีพ avoparcin เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตในสัตว์ปีก (growth promotor) ให้ผู้เรียนวิเคราะห์ปัญหาและผลกระทบของกรณีศึกษาดังกล่าว

1. ความจำเป็นที่ต้องใช้ยาต้านจุลชีพเป็นสารเร่งการเจริญเติบโต
   - ช่วยลดโอกาสการเกิดโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย
   - เพิ่มผลผลิตมากขึ้น
2. ผลกระทบของการดื้อยาจากการใช้ growth promotor ที่เป็นยาต้านจุลชีพในการผลิตสัตว์ต่อระบบสาธารณสุข
   - การใช้ยาต้านจุลชีพเป็น growth promoter เป็นการใช้ยาผิดรูปแบบ (misuse) และมากเกินความจำเป็น (overuse) อันเป็นปัจจัยให้เกิดการพัฒนาและการแพร่กระจายของเชื้อ VRE
   - เชื้อดื้อยาเกิดการติดต่อมายังมนุษย์ผ่านทางการปนเปื้อนในอาหาร
   - เป็นการป้องกันปัญหาหนึ่งแต่ทำให้เกิดอีกปัญหาหนึ่ง
   - มีแนวทางการจัดการอื่น ๆ
3. ผลของการห้ามการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นสารเร่งการเจริญเติบโตของสัตว์
   - การจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพ ทำให้เกิดผลกระทบในการผลิตปศุสัตว์ในแง่ของการจำกัดปัจจัยสำหรับป้องกันโรคและการลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจ แต่ก็สามารถหาวิธีการทดแทน เช่น การจัดการฟาร์มที่ดี เป็นต้น
   - ลดต้นทุนการผลิตสัตว์
4. ผลจากมาตรการจำกัดการใช้ยาต้านจุลชีพต่อมนุษย์และระบบสาธารณสุข
   - เป็นการลดการใช้ยาโดยไม่จำเป็น ทำให้ลดปัจจัยการคัดเลือกเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพอันเป็นการลดโอกาสการแพร่เชื้อมายังมนุษย์ ทำให้อัตราการป่วยและการตายของผู้ป่วยในโรงพยาบาลลดลง
   - ลดการปนเปื้อนของยาในห่วงโซ่อาหารและสิ่งแวดล้อม
5. สถานการณ์ของเชื้อ VRE ในปัจจุบัน
   - ถึงแม้ความชุกลดลงยังคงพบเชื้อได้ในปัจจุบัน ให้ตระหนักว่าการเกิดเชื้อดื้อยาทำให้เกิดการคงอยู่และเป็นปัญหาในระยะยาว และยังคงมีการศึกษาเพื่อตรวจติดตามอยู่เรื่อยมา

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. The rational use of drugs. In: Report of the Conference of Experts. Nairobi: 1985:25-29.
2. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ยาระบบประสาทส่วนกลาง. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
3. Hardy J [Internet]. The miraculous mold...Fleming's life saving discovery; c2016 [cited 2018 April 22] Available from: https://hardydiagnostics.com/wp-content/uploads/2016/05/Fleming-and-Penicillin.pdf.
4. JamJarMMX [Internet]. GCSE Science Revision - The Discovery of Penicillin and Antibiotics. 2012 April 2012 [cited 2018 April 22]. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=tMPY-zf8X94
5. Infectious Diseases Society of America. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52:S397-S428.
6. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, et al. Ready for a world without antibiotics? The Pensieres Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1:11.
7. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization; 2014.
8. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* 2015;109:309-318.
9. Allcock S, Young EH, Holmes M, et al. Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2017;2:e4.
10. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance; 2014.
11. Bloom G, Merrett GB, Wilkinson A, et al. Antimicrobial resistance and universal health coverage. *BMJ Glob Health.* 2017;2:e000518.
12. Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, et al. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance. Cambridge: RAND Corporation; 2014.
13. World Health Organization. Antimicrobial resistance in the Asia Pacific region: a development agenda. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2017.
14. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. World Health Organization; 2012.
15. Davies DS, Verde ER. Antimicrobial resistance: In search of a collaborative solution. The Antimicrobial Resistance Working Group: Doha; 2013.

16. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:742-750.
17. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *PNAS.* 2015;112:5649-5654.
18. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2006;42:768-775.
19. Aswapokee N, Vaithayapichet S, Heller RF. Pattern of antibiotic use in medical wards of a university hospital, Bangkok, Thailand. *Rev Infect Dis.* 1990;12:136-141.
20. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Comparison of methods of measuring pharmacy sales of antibiotics without prescriptions in Pratumthani, Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:1130-1132.
21. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านสุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา [internet]. นนทบุรี:ผลงานประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2557; c2561 [สืบค้นเมื่อ 28 มิถุนายน 2561]. สืบค้นได้จาก: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_3_23_0_100560.pdf
22. ภาณุมาศ ภูมาศ, ตวงรัตน์ โพธะ, วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, และคณะ. ผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย: การศึกษาเบื้องต้น. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2555;6: 352-360.
23. นิธิมา สุ่มประดิษฐ์, ศิริตรี สุทธจิตต์, สิตานันท์ พูลผลทรัพย์, และคณะ. ภูมิทัศน์ของสถานการณ์และการจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2558. หน้า 145.
24. Argudín MA, Deplano A, Meghraoui A, et al. Bacteria from Animals as a Pool of Antimicrobial Resistance Genes. *Antibiotics (Basel).* 2017;6:12.
25. da Costa PM, Loureiro L, Matos AJ. Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: the interface between humans, animals and the environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10:278-294.
26. Thanner S, Drissner D, Walsh F. Antimicrobial resistance in agriculture. *MBio.* 2016;7: e02227-02215.
27. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, et al. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci* Nutr. 2017;57:2857-2876.
28. Sharma C, Rokana N, Chandra M, et al. Antimicrobial Resistance: Its Surveillance, Impact, and Alternative Management Strategies in Dairy Animals. *Front Vet Sci.* 2017;4:237.
29. Hu Y, Cheng H, Tao S. Environmental and human health challenges of industrial livestock and poultry farming in China and their mitigation. *Environ Int.* 2017;107:111-130.

30. Jans C, Sarno E, Collineau L, et al. Consumer Exposure to Antimicrobial Resistant Bacteria From Food at Swiss Retail Level. *Front Microbiol.* 2018;9:362.
31. Strom G, Boqvist S, Albihn A, et al. Antimicrobials in small-scale urban pig farming in a lower middle-income country - arbitrary use and high resistance levels. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:35.
32. Currie K, King C, Nuttall T, et al. Expert consensus regarding drivers of antimicrobial stewardship in companion animal veterinary practice: a Delphi study. *Vet Rec.* 2018.
33. Smith M, King C, Davis M, et al. Pet owner and vet interactions: exploring the drivers of AMR. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:46.
34. Kimura A, Yossapol M, Shibata S, et al. Selection of broad-spectrum cephalosporin-resistant Escherichia coli in the feces of healthy dogs after administration of first-generation cephalosporins. *Microbiol Immunol.* 2017;61:34-41.
35. Leite-Martins LR, Mahu MI, Costa AL, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in enteric Escherichia coli from domestic pets and assessment of associated risk markers using a generalized linear mixed model. *Prev Vet Med.* 2014;117:28-39.
36. Qekwana DN, Oguttu JW, Sithole F. Patterns and predictors of antimicrobial resistance among Staphylococcus spp. from canine clinical cases presented at a veterinary academic hospital in South Africa. *BMC Vet Res.* 2017;13:116.
37. Dobiasova H, Dolejska M, Jamborova I, et al. Extended spectrum beta-lactamase and fluoroquinolone resistance genes and plasmids among Escherichia coli isolates from zoo animals, Czech Republic. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;85:604-611.
38. Wang Y, He T, Han J, et al. Prevalence of ESBLs and PMQR genes in fecal Escherichia coli isolated from the non-human primates in six zoos in China. *Vet Microbiol.* 2012;159:53-59.
39. Arnold KE, Williams NJ, Bennett M. 'Disperse abroad in the land': the role of wildlife in the dissemination of antimicrobial resistance. *Biol Lett.* 2016;12.
40. Majowicz SE, Parmley EJ, Carson C, et al. Identifying non-traditional stakeholders with whom to engage, when mitigating antimicrobial resistance in foodborne pathogens (Canada). *BMC Res Notes.* 2018;11:170.
41. Viswanathan M, Pearl DL, Taboada EN, et al. Molecular and Statistical Analysis of Campylobacter spp. and Antimicrobial-Resistant Campylobacter Carriage in Wildlife and Livestock from Ontario Farms. *Zoonoses Public Health.* 2017;64:194-203.
42. Gay N, Belmonte O, Collard JM, et al. Review of Antibiotic Resistance in the Indian Ocean Commission: A Human and Animal Health Issue. *Front Public Health.* 2017;5:162.

43. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2018.
44. Pomba C, Rantala M, Greko C, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:957-968.
45. Van Balen J, Landers T, Nutt E, et al. Molecular epidemiological analysis to assess the influence of pet-ownership in the biodiversity of Staphylococcus aureus and MRSA in dog-and non-dog-owning healthy households. *Epidemiol Infect.* 2017;145:1135-1147.
46. Reynaga E, Navarro M, Vilamala A, et al. Prevalence of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 in pigs and pig farm workers in an area of Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis.* 2016;16:716.
47. Smith TC, Gebreyes WA, Abley MJ, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pigs and farm workers on conventional and antibiotic-free swine farms in the USA. *PloS One.* 2013;8:e63704.
48. Simjee S, White DG, McDermott PF, et al. Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolated from canine urinary tract infections: evidence of gene exchange between human and animal enterococci. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4659-4665.
49. Bogaerts P, Huang TD, Bouchahrouf W, et al. Characterization of ESBL- and AmpC-Producing Enterobacteriaceae from Diseased Companion Animals in Europe. *Microbial drug resistance.* 2015;21:643-650.
50. Chung YS, Park YK, Park YH, et al. Probable secondary transmission of antimicrobial-resistant Escherichia coli between people living with and without pets. *J Vet Med Sci.* 2017;79:486-491.
51. Nuttall T, Cole LK. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for treatment of Pseudomonas otitis in dogs. *Vet Dermatol.* 2007;18:69-77.
52. Hoelzer K, Wong N, Thomas J, et al. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence? *BMC Vet Res.* 2017;13:211.
53. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, et al. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public health Rep* (Washington, DC: 1974) 2012;127:4-22.
54. Hao H, Sander P, Iqbal Z, et al. The Risk of Some Veterinary Antimicrobial Agents on Public Health Associated with Antimicrobial Resistance and their Molecular Basis. *Front Microbiol* 2016;7:1626.
55. Fu J, Yang D, Jin M, et al. Aquatic animals promote antibiotic resistance gene dissemination in water via conjugation: Role of different regions within the zebra fish intestinal tract, and impact on fish intestinal microbiota. *Mol Ecol* 2017;26:5318-5333.

56. Giebultowicz J, Tyski S, Wolinowska R, et al. Occurrence of antimicrobial agents, drug-resistant bacteria, and genes in the sewage-impacted Vistula River (Poland). Environ Sci Pollut Res Int 2018;25:5788-5807.
57. Gothwal R, Thatikonda S. Mathematical model for the transport of fluoroquinolone and its resistant bacteria in aquatic environment. Environ Sci Pollut Res Int .2017.
58. Carmo LP, Schupbach-Regula G, Muntener C, et al. Approaches for quantifying antimicrobial consumption per animal species based on national sales data: a Swiss example, 2006 to 2013. *Euro Surveill*: bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2017;22.
59. Jessen LR, Sorensen TM, Lilja ZL, et al. Cross-sectional survey on the use and impact of the Danish national antibiotic use guidelines for companion animal practice. *Acta Vet Scand.* 2017;59:81.
60. Chipangura JK, Eagar H, Kgoete M, et al. An investigation of antimicrobial usage patterns by small animal veterinarians in South Africa. *Prev Vet Med.* 2017;136:29-38.
61. Kuipers A, Koops WJ, Wemmenhove H. Antibiotic use in dairy herds in the Netherlands from 2005 to 2012. *J Dairy Sci.* 2016;99:1632-1648.
62. Tangcharoensathien V, Sattayawutthipong W, Kanjanapimai S, et al. Antimicrobial resistance: from global agenda to national strategic plan, Thailand. *Bull World Health Organ.* 2017;95: 599-603.

# บทที่ 2
# ยาต้านจุลชีพและกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย
# (Antimicrobial drugs and Mechanisms of antimicrobial resistance)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. พัชรา เผือกเทศ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. ภัทรรัฐ จันทร์ฉายทอง

ปัจจุบันพบการเพิ่มจำนวนและการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพทั่วโลก อีกทั้งมีการพบเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistance, MDR)* เพิ่มมากขึ้น [1-3] นับเป็นปัญหาสำคัญอย่างยิ่งต่อทั้งสุขภาพคนและสุขภาพสัตว์ การดื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียสามารถเกิดขึ้นได้จากกลไกที่หลากหลาย ซึ่งถูกควบคุมโดยยีนบนสารพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรีย การเปลี่ยนแปลงของยีนที่มีบทบาทต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพทำให้เชื้อพัฒนาการดื้อต่อยาขึ้น และการถ่ายทอดยีนดื้อยาระหว่างเชื้อเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาไปอย่างกว้างขวาง นักศึกษาควรมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อ และการพัฒนาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียเป็นอย่างดี เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียได้อย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ และช่วยลดปัญหาการเพิ่มจำนวนและการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียดื้อยา

## วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ
2. สามารถอธิบายกลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย
3. สามารถอธิบายปัจจัยที่ก่อให้เกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย
4. สามารถประยุกต์หลักสุขภาพหนึ่งเดียว และความรู้เรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพและกลไกการดื้อยา มาใช้ในการวางแผนการวินิจฉัยและการรักษาในทางปฏิบัติ

**ตัวอย่างการจัดการเรียนการสอน และการประเมินผล**

| เวลา | วิธีการสอน | สมรรถนะทางการเรียนรู้ | วิธีการประเมินผล | อุปกรณ์ |
|---|---|---|---|---|
| --- | ส่งเอกสารเนื้อหาในบทที่ 2 พร้อมลิงก์ที่เกี่ยวข้องไปศึกษาด้วยตนเองก่อนเรียน 1 สัปดาห์ | 3.1, 3.3, 4.1 | | • คู่มือและลิงก์ที่เกี่ยวข้อง |
| **5 นาที** | ถาม-ตอบประเด็นสำคัญของเนื้อหา | 2.1, 3.2, 3.3, 4.2, 4.3, 5.1 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการถาม-ตอบ<br>• การประเมินโดยเพื่อนร่วมชั้นเรียน | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | อภิปรายกลุ่มย่อย (กลุ่มละ 4-5 คน) จากกรณีศึกษา | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปราย | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | นำเสนอหน้าชั้นเรียนและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การประเมินผลงานและการนำเสนอผลงานที่ได้รับมอบหมาย<br>• การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปรายและถาม-ตอบ | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **5 นาที** | สรุปประเด็นสำคัญและประเมินผล | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • ผู้เรียนสะท้อนคิด | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall<br>• แบบประเมิน |

## สรุปเนื้อหาการเรียนรู้

### ยาต้านจุลชีพ

ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial drugs) หมายถึงยาที่มีฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพต่างๆ ได้แก่ แบคทีเรีย เชื้อรา ไวรัส และโปรโตซัว โดยเป็นสารที่ได้มาทั้งจากธรรมชาติและการสังเคราะห์ [4] ส่วนยาปฏิชีวนะ (antibiotic drugs) เป็นสารที่ได้มาจากจุลชีพชนิดหนึ่งๆ โดยมีฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพชนิดอื่นได้ [4] ดังนั้น ยาปฏิชีวนะจึงถูกจัดรวมอยู่ในกลุ่มยาต้านจุลชีพ โดยยากลุ่มที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น sulfonamides และ fluoroquinolones หรือกึ่งสังเคราะห์ เช่น methicillin จัดเป็นยาต้านจุลชีพไม่ใช่ยาปฏิชีวนะ เนื้อหาในบทนี้จึงเลือกใช้คำ “ยาต้านจุลชีพ” เพื่อให้ครอบคลุมถึงกลุ่มยาที่มีการใช้ในปัจจุบันซึ่งผลิตได้ทั้งจากสารธรรมชาติและการสังเคราะห์

**กลุ่มของยาต้านจุลชีพ**

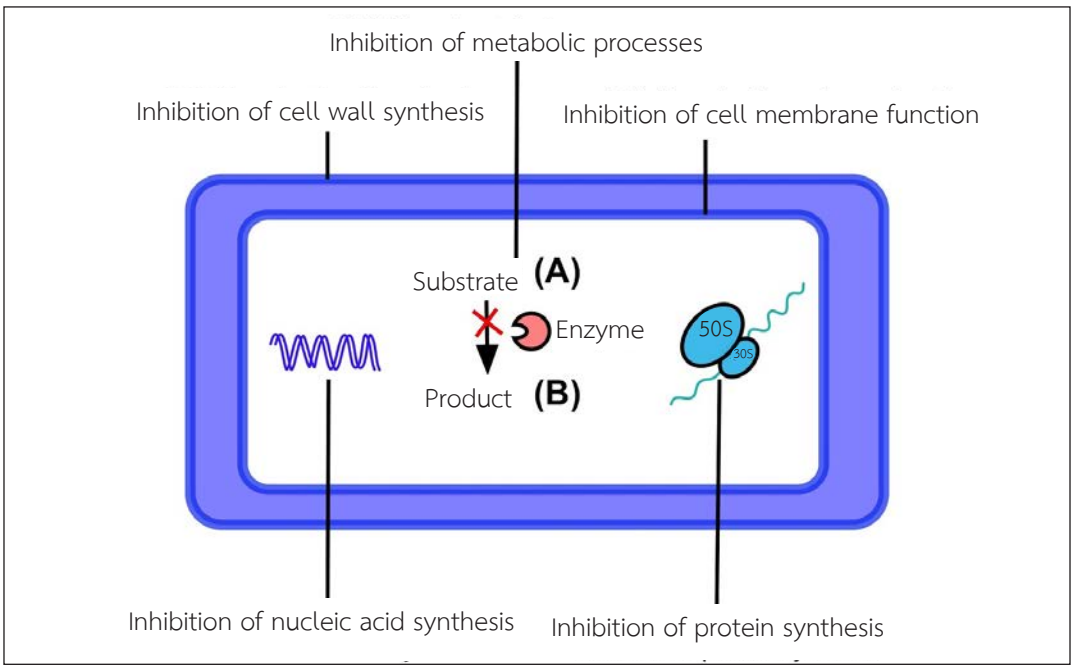
ยาต้านจุลชีพถูกจัดแบ่งออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ ได้หลายแบบ แล้วแต่หลักเกณฑ์ในการจำแนก ได้แก่

1. **สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา** เช่น ยากลุ่ม beta-lactams (penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams), tetracyclines, aminoglycosides, sulfonamides, trimethroprim, fluoroquinolones, macrolides, lincosamides, glycopeptides, polymyxins, nitrofurans, rifamycins และ chloramphenicols (ตารางที่ 1)
2. **ขอบเขตการออกฤทธิ์**
   - 2.1 Broad spectrum คือยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ต่อทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ เช่น fluoroquinolones และ tetracyclines
   - 2.2 Narrow spectrum คือยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียเฉพาะกลุ่ม เช่น glycopeptides ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และ polymyxins มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ
3. **ฤทธิ์ต่อจุลชีพ** ได้แก่ ฤทธิ์ทำลาย (bactericidal) หรือ ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญการเจริญเติบโต (bacteriostatic)
   - 3.1 Bactericidal คือ ฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพที่มีผลทำลายเชื้อแบคทีเรีย เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides และ fluoroquinolones
   - 3.2 Bacteriostatic คือ ฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพที่มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย เช่น ยากลุ่ม macrolides, tetracyclines และ chloramphenicol

ยาต้านจุลชีพกลุ่มที่ออกฤทธิ์แบบ bacteriostatic จะช่วยควบคุมปริมาณเชื้อแบคทีเรียในร่างกาย โดยเชื้อจะถูกกำจัดจากร่างกายคนหรือสัตว์ที่ติดเชื้อด้วยการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้น ยาในกลุ่มนี้จึงไม่ควรพิจารณาให้ในกรณีที่คนหรือสัตว์ติดเชื้ออยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรืออยู่ในภาวะวิกฤติ อย่างไรก็ตามการออกฤทธิ์แบบ bacteriostatic หรือ bactericidal ของยาบางชนิดสามารถเปลี่ยนแปลงได้ โดยส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับขนาดและระยะเวลาที่ให้ยา เช่น tetracyclines และ chloramphenicol ถ้าให้ในขนาดที่สูงจะเปลี่ยนจากมีฤทธิ์ bacteriostatic ไปเป็น bactericidal สำหรับเชื้อแบคทีเรียบางชนิดได้ [5]

**4. กลไกการออกฤทธิ์**

ยาต้านจุลชีพมีกลไกในการออกฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อด้วย 5 กลไกหลัก คือ 1) ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ 2) ยับยั้งการทำหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ 3) ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน 4) ยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลิอิก และ 5) ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึม (รูปที่ 1)




**รูปที่ 1** แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ

*4.1 ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ (inhibition of cell wall synthesis)* ยากลุ่มนี้ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียโดยการจับและยับยั้งหรือขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการสร้างผนังเซลล์ในขั้นตอนต่างๆ เช่น จับและยับยั้งเอนไซม์ transpeptidase ที่ทำหน้าที่ช่วยในการสร้างสายระหว่าง crosslink peptidoglycan ส่งผลให้ผนังเซลล์ของเชื้อไม่สมบูรณ์ เกิดการแตกสลาย (lysis) ของเซลล์ตามมา ยาที่ออกฤทธิ์โดยกลไกนี้จึงมีฤทธิ์เป็น bactericidal และส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ได้ดีเฉพาะต่อเชื้อที่กำลังมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนหรือมีการสร้างผนังเซลล์อยู่เท่านั้น ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ penicillins, cephalosporins, bacitracin และ vancomycin [4]

*4.2 ยับยั้งการทำหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ (inhibition of cell membrane function)* ยาในกลุ่มนี้จับกับส่วนของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย และทำให้กลไกการควบคุมการผ่านเข้าออกของสารต่างๆ ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เสียไป ส่งผลให้สารต่างๆ ที่จำเป็นต่อการคงอยู่ของเซลล์เคลื่อนออกสู่ภายนอกเซลล์ เชื้อแบคทีเรียจึงไม่สามารถมีชีวิตต่อไปได้ ยาในกลุ่มนี้จึงมีฤทธิ์เป็น bactericidal และออกฤทธิ์ได้กับทั้งเชื้อแบคทีเรียที่กำลังแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและที่ไม่แบ่งตัว ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ polymyxins [4]

4.3 *ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน (inhibition of protein synthesis)* ยากลุ่มนี้จะจับกับ 30S หรือ 50S ribosomal subunit ในเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย ส่งผลต่อกระบวนการ mRNA translation, translocation, transpeptidation หรือการจับของ aminoacyl-tRNA กับ RNA-ribosome complex ทำให้การสร้างโปรตีนถูกยับยั้งหรือมีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ ซึ่งมีผลต่อเมตาบอลิซึมของเซลล์และนำไปสู่การตายหรือการยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ของเชื้อ การออกฤทธิ์ในขั้นตอนการสร้างโปรตีนของยาแต่ละชนิดจะแตกต่างกัน จึงทำให้ยาบางชนิดในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ bactericidal และบางชนิดมีฤทธิ์ bacteriostatic ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ aminoglycosides, macrolides, lincosamides, chloramphenicol และ tetracyclines [4]

4.4 *ยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลิอิก (inhibition of nucleic acid synthesis)* ยากลุ่มนี้จับกับโปรตีนเป้าหมายที่ทำหน้าที่ในกระบวนการสังเคราะห์ DNA หรือ RNA ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่อยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ยา rifampicin ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ RNA และ fluoroquinolones ยับยั้งการสังเคราะห์ DNA [4]

4.5 *ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึม (inhibition of metabolic process)* ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมที่จำเป็นต่อการคงอยู่ของเซลล์เชื้อ เช่น การออกฤทธิ์ของยากลุ่ม sulfonamides และ trimethoprim ที่ขัดขวางการสังเคราะห์กรดโฟลิก (folic acid) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่จำเป็นในการสังเคราะห์ DNA ของเชื้อแบคทีเรีย โดยยากลุ่ม sulfonamides จะจับกับเอนไซม์ dihydropteroate synthase และ trimethoprim จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งเอนไซม์ทั้งสองตัวนี้จำเป็นต่อกระบวนการสังเคราะห์กรดโฟลิก ยาในกลุ่มนี้โดยทั่วไปมีฤทธิ์เป็น bacteriostatic แต่อาจให้ผลเป็น bactericidal ได้ เช่น เมื่อใช้ยากลุ่ม sulfonamides ร่วมกับ trimethoprim [6]

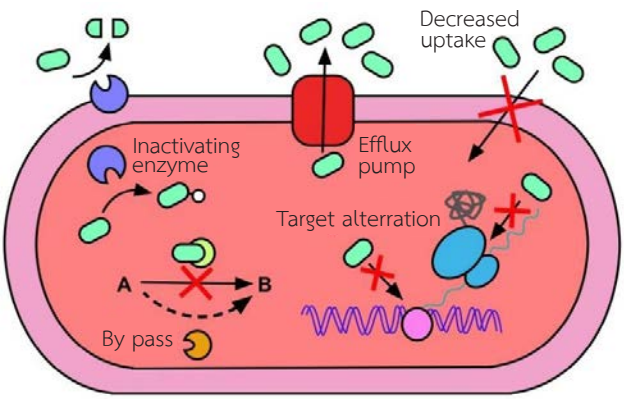
**ตารางที่ 1** ตัวอย่างยาต้านจุลชีพ แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ และโครงสร้างทางเคมีของยา

| กลไกการออกฤทธิ์ | กลุ่มยา | ผลของยาต่อแบคทีเรีย |
|---|---|---|
| **ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์** | Penicillins<br>Cephalosporins<br>Carbapenems<br>Monobactams<br>Cycloserine<br>Vancomycin<br>Bacitracin | Bactericidal |
| **ยับยั้งการทำหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์** | Polymyxin B<br>Colistin | Bactericidal |

| กลไกการออกฤทธิ์ | กลุ่มยา | ผลของยาต่อแบคทีเรีย |
|---|---|---|
| **ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน** | Tetracycline (30s inhibitor)<br>Aminoglycosides<br>Chloramphenicols (50s inhibitor)<br>Macrolides<br>Lincosamides | Bacteriostatic<br>or<br>Bactericidal |
| **ยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลิอิก** | Rifampicin<br>(RNA polymerase inhibitor)<br>Quinolones<br>(DNA gyrase inhibitor) | Bactericidal |
| **ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึม** | Sulfonamides<br>Trimethoprim | Bacteriostatic |

## กลไกการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย

เชื้อแบคทีเรียมีกลไกหลักที่สำคัญ 4 กลไก ในการต้านการออกฤทธิ์ต่อยาต้านจุลชีพ คือ 1) การลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ 2) การขับยาออกนอกเซลล์ 3) การทำลายหรือเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาต้านจุลชีพด้วยเอนไซม์ และ 4) การป้องกันหรือเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ (รูปที่ 2)




**รูปที่ 2** แสดงกลไกในการต้านการออกฤทธิ์ต่อยาต้านจุลชีพ

### *1) การลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ (decreased uptake of antimicrobials)*

กลไกนี้ใช้หลักการในการป้องกันไม่ให้ยาต้านจุลชีพเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียหรือทำให้ยาเข้าสู่เซลล์ได้น้อยลงโดยการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อ ตัวอย่างเช่น การเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียของยาต้านจุลชีพชนิดที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ เช่น ยากลุ่ม beta-lactams และ tetracyclines จะต้องอาศัย porin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ประกอบขึ้นเป็นลักษณะคล้ายช่องที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก สำหรับการผ่านของสารที่ละลายน้ำได้ดีเข้าสู่เซลล์ ดังนั้นการลดการสร้าง porin ที่ยาใช้ในการผ่านเข้าสู่เซลล์ หรือ การทำให้ porin ที่ยาใช้มีการทำหน้าที่ผิดปกติไป หรือการเปลี่ยนไปสร้าง porin ชนิดอื่น จึงเป็นกลไกที่เชื้อลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ได้ [7, 8]

***2) การขับยาออกนอกเซลล์ด้วย efflux pumps (expulsion of antimicrobials by efflux pumps)***

กลไกนี้ใช้หลักการในการขับยาที่ผ่านเข้ามาสู่เซลล์แบคทีเรียออกไปนอกเซลล์ด้วยระบบ efflux pump ซึ่งเป็นโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพภายในเซลล์อยู่ในระดับต่ำจนไม่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อได้ กลไกนี้พบได้ทั้งในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ โดย efflux pump บางระบบมีความจำเพาะต่อกลุ่มยา เช่น Tet efflux pump ใช้ในการขับยากลุ่ม tetracyclines และบางระบบเป็น multiple drug resistance pump สามารถขับยาต้านจุลชีพหลายกลุ่มได้ ส่งผลให้เกิดการดื้อยาหลายขนาน (multiple drug resistance) [8,9]

***3) การทำลายหรือเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาต้านจุลชีพด้วยเอนไซม์ (inactivation of antimicrobials)***

กลไกนี้ใช้หลักการที่เชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ทำให้เกิดปฏิกิริยาที่ส่งผลให้โมเลกุลของยาถูกทำลายหรือถูกเปลี่ยนแปลงจนไม่สามารถออกฤทธิ์หรือลดประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาลง

*3.1 การทำลายโมเลกุลของยาต้านจุลชีพด้วยเอนไซม์*

เชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ที่สามารถทำลายโมเลกุลของยาต้านจุลชีพได้ เช่น เอนไซม์ beta-lactamase ที่ทำลายพันธะ amide ตรงวง beta-lactam ของโมเลกุลยากลุ่ม beta-lactams ทำให้โมเลกุลยามีโครงสร้างเปลี่ยนไปอยู่ในรูปที่ไม่สามารถจับกับโปรตีนเป้าหมายคือ เอนไซม์ transpeptidase ต่างๆ เช่น penicillin binding protein (PBP) ได้ จึงไม่สามารถออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อได้ [8]

*3.2 การเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาต้านจุลชีพด้วยเอนไซม์*

เชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาในการนำหมู่สารต่างๆ เช่น หมู่ acyl, phosphate, nucleotidyl และ ribitoyl มาเติมเข้าในโมเลกุลของยา แล้วทำให้โครงสร้างโมเลกุลของยาเกิดการเปลี่ยนแปลง [10] ส่งผลให้ยาต้านจุลชีพไม่สามารถจับหรือลดความสามารถในการจับกับโปรตีนเป้าหมาย เนื่องมาจาก steric hindrance กลไกการดื้อยานี้พบทั้งในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ โดยมักพบเป็นกลไกต้านยาต้านจุลชีพกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อที่ไรโบโซม เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides

***4) การป้องกันหรือเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ (target protection or alteration)***

กลไกนี้ใช้หลักการในการป้องกันโปรตีนเป้าหมายหรือการเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการจับของยา ดังนั้นแม้ว่ายาจะสามารถผ่านเข้าไปในเซลล์ได้ แต่ก็ไม่สามารถจับกับเป้าหมายได้หรือสามารถจับกับเป้าหมายได้ลดลง

*4.1 การป้องกันเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ*

เชื้อแบคทีเรียสามารถป้องกันไม่ให้เกิดการจับกันของโมเลกุลยากับโปรตีนเป้าหมายของยาได้ โดยการสร้างโมเลกุลเพื่อปกป้องเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ ตัวอย่างเช่น กลไกการดื้อยา tetracycline ด้วย Tet(M) ซึ่งเป็น ribosomal protective protein ของเชื้อ *Streptococcus* spp. โมเลกุลโปรตีน Tet(M) มีโครงสร้างคล้ายกับ elongation factors ที่ใช้ในการสังเคราะห์โปรตีน การจับกันของ Tet(M) กับไรโบโซมจะทำให้โมเลกุลของ tetracycline ไม่สามารถจับกับบริเวณเป้าหมายบนไรโบโซมได้ [8]

*4.2 การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ*

การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาต้านจุลชีพเกิดขึ้นได้ใน 3 รูปแบบ [8] คือ 1) การเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของโปรตีนเป้าหมายจากการกลายพันธุ์ (mutation) ส่งผลให้โครงสร้างโปรตีนเป้าหมายเปลี่ยนแปลง 2) การเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของโปรตีนเป้าหมายด้วยการสร้างเอนไซม์ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาในการนำหมู่สารต่าง ๆ เช่น หมู่ methyl มาเติมเข้าในโมเลกุลของโปรตีนเป้าหมาย ส่งผลให้โครงสร้างโปรตีนเป้าหมายเปลี่ยนแปลง 3) การสร้างโปรตีนเป้าหมายใหม่หรือการ bypass เป้าหมาย ซึ่งเป้าหมายใหม่นี้ทำหน้าที่ทดแทนเป้าหมายเดิม แต่มีความสามารถในการจับกับโมเลกุลยาต้านจุลชีพลดลง หรือ เชื้อสามารถ bypass metabolic pathway ที่ถูกยับยั้งจากการจับของยาต้านจุลชีพกับโปรตีนเป้าหมาย เช่น โดยการสร้างโปรตีนเป้าหมายในปริมาณที่มากขึ้นกว่าปกติ การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในทั้ง 3 รูปแบบส่วนใหญ่ให้ผลเช่นเดียวกันคือทำให้ความสามารถในการจับกันของยาต้านจุลชีพและเป้าหมายของยาลดลง

เชื้อแบคทีเรียอาจใช้กลไกใดกลไกหนึ่ง หรือใช้กลไกมากกว่า 1 กลไกในการต้านการออกฤทธิ์ต่อยาต้านจุลชีพชนิดใดชนิดหนึ่ง (ตารางที่ 2 และ 3)

**ตารางที่ 2** ตัวอย่างกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพและกลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย [8-11]

| ชนิดยา | กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ | กลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย |
|---|---|---|
| Beta-lactams | จับกับโปรตีนเป้าหมาย คือเอนไซม์ transpeptidase เช่น penicillin-binding protein (PBP) เพื่อยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย | • สร้างเอนไซม์เพื่อทำลายโมเลกุลยา<br>• เปลี่ยนแปลงโปรตีนเป้าหมาย<br>• ลดการนำยาเข้าสู่เซลล์<br>• ขับยาออกนอกเซลล์ |
| Glycopeptides | ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียช่วงที่สร้าง peptidoglycan chain | • เปลี่ยนแปลงเป้าหมาย หรือสร้างเป้าหมายใหม่<br>• ลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ |
| Aminoglycosides | ยาจะจับกับ 30S ribosomal subunit ส่งผลให้กระบวนการ translation และ translocation เสียไป จึงยับยั้งการสร้างโปรตีนหรือมีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ | • สร้างเอนไซม์เพื่อเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาต้านจุลชีพ<br>• เปลี่ยนแปลงโปรตีนเป้าหมาย<br>• ลดการนำยาเข้าสู่เซลล์<br>• ขับยาออกนอกเซลล์ |
| Fluoroquinolones | ยาจะจับกับเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV มีผลยับยั้งการสร้างสารพันธุกรรมของเชื้อ | • ป้องกันหรือเปลี่ยนแปลงโปรตีนเป้าหมาย<br>• ลดการนำยาเข้าสู่เซลล์<br>• ขับยาออกนอกเซลล์<br>• สร้างเอนไซม์เพื่อเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาต้านจุลชีพ |

| ชนิดยา | กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ | กลไกการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย |
|---|---|---|
| Tetracyclines | ยาจะจับกับ 30S ribosomal subunit ส่งผลให้ aminoacyl-tRNA ไม่สามารถจับกับ mRNA-ribosome complex ได้ จึงยับยั้งการสร้างโปรตีน | • ป้องกันหรือเปลี่ยนแปลงโปรตีนเป้าหมาย<br>• ลดการนำยาเข้าสู่เซลล์<br>• ขับยาออกนอกเซลล์ |
| Macrolides | ยาจะจับกับ 50S ribosomal subunit ส่งผลให้กระบวนการ translocation และ transpeptidation เสียไป จึงยับยั้งการสร้างโปรตีน | • เปลี่ยนแปลงโปรตีนเป้าหมาย<br>• ลดการนำยาเข้าสู่เซลล์<br>• ขับยาออกนอกเซลล์<br>• สร้างเอนไซม์เพื่อเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาต้านจุลชีพ |

**ตารางที่ 3** ตัวอย่างการดื้อยาต้านจุลชีพด้วยกลไกการดื้อยาในรูปแบบต่างๆ [8-11]

| กลไกการดื้อยา | รายละเอียดกลไกและตัวอย่าง |
|---|---|
| การลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ | • การลดการสร้าง porin ที่ยาใช้ในการผ่านเข้าสู่เซลล์:<br>การดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* |
| การขับยาออกนอกเซลล์ | • การสร้าง efflux pump ชนิด resistance-nodulation-cell division (RND) family ในการขับยาที่ผ่านเข้ามาในเซลล์ให้ออกนอกเซลล์:<br>การดื้อยาหลายขนานของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* โดยพบว่า efflux pump ชนิด RND นี้สามารถขับยากลุ่ม beta-lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, lincosamides, rifampin และ trimethoprim ได้ |
| การทำลายหรือเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาต้านจุลชีพด้วยเอนไซม์ | • การสร้างเอนไซม์ beta-lactamases ทำลายวง beta-lactam ของโครงสร้างโมเลกุลยากลุ่ม beta-lactams ทำให้โมเลกุลยาไม่สามารถจับกับเป้าหมายคือ transpeptidase ได้:<br>การดื้อต่อยา penicillins, cephalosporins ของเชื้อ staphylococci และ *Enterobacteriaceae*<br>• การสร้างเอนไซม์เพื่อเติมหมู่สารเข้าในโมเลกุลยา เช่นการเติมหมู่ phosphate เข้าในโมเลกุลยากลุ่ม aminoglycosides และ chloramphenicol และการเติม adenosine monophosphate เข้าในโมเลกุลยากลุ่ม lincosamides:<br>การดื้อต่อยา aminoglycosides, chloramphenicol และ lincosamides ของเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ |

| กลไกการดื้อยา | รายละเอียดกลไกและตัวอย่าง |
|---|---|
| การป้องกันหรือเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาต้านจุลชีพ | • การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายด้วยการสร้าง transpeptidase ชนิดใหม่:<br>การดื้อต่อยากลุ่ม Beta-lactam ของเชื้อ MRSA ด้วยการสร้าง PBP ชนิดใหม่ (PBP2a) ซึ่งมีความสามารถจับกับยาได้ลดลง<br>• การสร้างโปรตีน pentapeptide repeat proteins (PRPs) ไปจับและป้องกันเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV หรือการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเอนไซม์ DNA gyrase subunits:<br>การดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ของเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ |

## กลไกการดื้อยาในระดับยีน

การดื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรียถูกควบคุมโดยยีนที่มีบทบาทในการต้านทานต่อยาต้านจุลชีพ หรือเรียกว่ายีนดื้อยา (resistance gene) ซึ่งยีนเหล่านี้อาจพบบนโครโมโซมของเชื้อ หรือสารพันธุกรรมที่เคลื่อนย้ายได้ เช่น พลาสมิด (plasmid) ซึ่งเป็นสารพันธุกรรมนอกโครโมโซมของเชื้อ การดื้อต่อยาของเชื้อแบคทีเรียหนึ่งๆ อาจเป็นโดยธรรมชาติของเชื้อนั้นๆ (intrinsic resistance) หรืออาจพัฒนาเกิดขึ้นภายหลัง (acquired resistance) จากการกลายพันธุ์ของยีนบนสารพันธุกรรมของเชื้อหรือการได้รับการถ่ายทอดยีนดื้อยามาจากเซลล์อื่น (ตารางที่ 4 และ 5)

*1. การดื้อยาตามธรรมชาติของเชื้อแบคทีเรีย (intrinsic resistance)*

การดื้อยาตามธรรมชาติของเชื้อแบคทีเรียบางชนิดต่อยาต้านจุลชีพบางกลุ่มเกิดขึ้นได้เองจากลักษณะจำเพาะของเชื้อแบคทีเรียชนิดนั้นๆ โดยจะพบการดื้อยานี้ในแบคทีเรียทุกสายพันธุ์หรือเกือบทุกสายพันธุ์ของเชื้อแบคทีเรียชนิดนั้นๆ กลไกการดื้อยาตามธรรมชาตินี้ถูกควบคุมโดยยีนบนโครโมโซม ซึ่งเป็นยีนที่มีอยู่แล้วตามธรรมชาติของเชื้อ เช่น AmpC beta-lactamase ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบบางชนิด ความรู้เรื่องเชื้อดื้อยาตามธรรมชาติมีความสำคัญต่อการใช้ยาต้านจุลชีพในทางคลินิกเพื่อป้องกันการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมและไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา

**ตารางที่ 4** ตัวอย่างการดื้อยาต้านจุลชีพตามธรรมชาติของเชื้อแบคทีเรีย [11]

| ชนิดยาต้านจุลชีพ | ชนิดของเชื้อแบคทีเรีย | กลไกการดื้อยาตามธรรมชาติ |
|---|---|---|
| Vancomycin | เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ | โมเลกุลยาไม่สามารถผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ |
| Ampicillin | *Klebsiella* spp. | สร้างเอนไซม์ beta-lactamase ที่สามารถทำลายโมเลกุลยาได้ |
| Cephalosporins | *Enterococcus* spp. | ไม่มี penicillin binding protein ที่ยาสามารถจับได้ |
| Sulfonamides, Trimethoprim, Tetracyclines, Chloramphenicol | *Pseudomonas aeruginosa* | โมเลกุลยาไม่สามารถผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ |

*2. การดื้อยาที่พัฒนาขึ้นในภายหลัง (acquired resistance)*

เชื้อแบคทีเรียบางสายพันธุ์ที่ไวต่อยาต้านจุลชีพหนึ่งๆ สามารถพัฒนาการดื้อต่อยานั้นขึ้นได้ โดยเกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ในส่วนของยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีนเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ หรือการได้รับการถ่ายทอดยีนดื้อยามาจากเซลล์อื่น (horizontal gene transfer) [8]

*2.1 การพัฒนาการดื้อยาจากการกลายพันธุ์ (mutational resistance)*

เกิดจากการเปลี่ยนแปลงลำดับเบส จำนวนเบสหรือชนิดของเบสของยีน ที่ทำให้ลำดับและ/หรือชนิดกรดอะมิโนเปลี่ยนแปลง แล้วส่งผลให้โครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนที่สังเคราะห์ขึ้นมีคุณสมบัติเปลี่ยนไปจากเดิม การกลายพันธุ์ของยีนที่มีบทบาทต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพอาจส่งผลให้เชื้อแบคทีเรียเกิดการดื้อยาและอยู่รอดได้ในสภาวะที่มียาต้านจุลชีพอยู่ ในขณะที่เชื้อที่ไม่เกิดการกลายพันธุ์จะถูกยับยั้งหรือทำลายด้วยยาต้านจุลชีพ เชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาจึงสามารถเพิ่มจำนวนเป็นประชากรหลักทดแทนประชากรแบคทีเรียที่ไวต่อยาได้

*2.2 การพัฒนาการดื้อยาจากการได้รับการถ่ายทอดยีนดื้อยามาจากเซลล์อื่น (horizontal gene transfer)*

เชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยาต้านจุลชีพสามารถพัฒนาการดื้อยาได้โดยการรับยีนดื้อยามาจากแบคทีเรียเซลล์อื่นซึ่งอาจเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกันก็ได้ สารพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรียสามารถเคลื่อนย้ายจากเซลล์หนึ่งไปยังอีกเซลล์หนึ่งได้ด้วยวิธีการหลัก 3 วิธี คือ conjugation, transformation และ transduction

- Conjugation คือ การที่แบคทีเรีย 2 เซลล์ มาจับคู่กันและถ่ายทอดพลาสมิดให้กันผ่านทาง sexual pili โดยที่แบคทีเรียเซลล์หนึ่งเป็นผู้ให้ (donor) และอีกเซลล์หนึ่งเป็นผู้รับ (recipient) พลาสมิดในเซลล์ผู้ให้จะถูกจำลองขึ้นและถ่ายทอดไปให้กับเซลล์ผู้รับ หากพลาสมิดในเซลล์ผู้ให้มียีนดื้อยาจะทำให้เซลล์ผู้รับได้รับยีนดื้อยาผ่านทางพลาสมิดและทำให้เกิดการดื้อยาต้านจุลชีพได้
- Transformation คือ การที่แบคทีเรียหนึ่งได้รับชิ้นส่วนสารพันธุกรรมของแบคทีเรียอื่นที่หลงเหลืออยู่ในสิ่งแวดล้อมผ่านทางผนังเซลล์ที่มีโครงสร้างที่เหมาะสมแก่การนำสารพันธุกรรมเข้าสู่เซลล์ เช่น การเกิดเป็นรูที่ผนังเซลล์
- Transduction คือการถ่ายทอดสารพันธุกรรมจากเซลล์แบคทีเรียหนึ่งไปยังอีกเซลล์หนึ่งโดยอาศัย bacteriophage ชิ้นส่วนโครโมโซมของเซลล์ผู้ให้สามารถถูกรวมอยู่ในอนุภาคของ bacteriophage ในระหว่างการเพิ่มจำนวนของอนุภาค bacteriophage ในเซลล์แบคทีเรียผู้ให้ และเมื่ออนุภาคของ bacteriophage ออกจากเซลล์ผู้ให้และเข้าไปยังแบคทีเรียเซลล์ใหม่ จะทำให้เซลล์นี้ได้รับชิ้นส่วนโครโมโซมของเซลล์ผู้ให้ไปด้วย และถ้าชิ้นส่วนสารพันธุกรรมนั้นมียีนดื้อยาจะทำให้แบคทีเรียเซลล์ใหม่ที่เป็นเซลล์ผู้รับเกิดการดื้อยาต้านจุลชีพได้

*Mobile genetic elements ของเชื้อแบคทีเรียและการถ่ายทอดยีนดื้อยา*

นอกจากพลาสมิดที่สามารถเคลื่อนไปมาระหว่างเซลล์แบคทีเรียผ่านทางวิธี conjugation แล้ว ยังมีชิ้นส่วนสารพันธุกรรมบนโครโมโซมที่สามารถเคลื่อนที่จากตำแหน่งหนึ่งไปยังอีกตำแหน่งหนึ่งบนโครโมโซมได้ หรือสามารถเคลื่อนที่เข้าไปแทรกอยู่และเคลื่อนออกจากโครโมโซมอื่นและพลาสมิดได้ เรียกชิ้นส่วนสารพันธุกรรมเหล่านี้ว่า mobile genetic elements ตัวอย่างเช่น transposon และ integron ซึ่ง transposon และ integron ที่มียีนดื้อยาอยู่จะทำให้เกิดการถ่ายทอดยีนดื้อยาระหว่างเซลล์ของแบคทีเรียได้ด้วยวิธี conjugation ผ่านทางพลาสมิดที่มีชิ้นส่วนนี้เข้าไปแทรก หรือด้วยวิธี transformation และ transduction โดยการเข้าไปในเซลล์และเข้าไปแทรกอยู่ในโครโมโซมหรือพลาสมิดของเซลล์ที่เข้าไป

**ตารางที่ 5** ตัวอย่างการดื้อยาต้านจุลชีพที่พัฒนาขึ้นในภายหลัง (acquired resistance) [8,10,11]

| การพัฒนาการดื้อยา | การดื้อยาที่พบ | กลไกการดื้อยา |
|---|---|---|
| การกลายพันธุ์ (mutational resistance) | การดื้อต่อยากลุ่ม rifamycins ของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* | เกิด mutation ที่ยีนของโปรตีนเป้าหมาย *rpoB* ส่งผลให้โครงสร้างโมเลกุลของ *rpoB* บริเวณที่โมเลกุลยาจะเข้าจับเปลี่ยนแปลงไป |
| | การดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones | เกิด mutation ที่ยีนสร้าง subunits ของเอนไซม์ DNA gyrase (*gyrA-gyrB*) และ เอนไซม์ topoisomerase IV (*parC-parE*) |
| การได้รับการถ่ายทอดยีนดื้อยามาจากเซลล์อื่น (horizontal gene transfer) | การดื้อต่อยากลุ่ม Beta lactam ของเชื้อ MRSA | เชื้อได้รับยีน *mecA* ที่อยู่บน mobile genetic element (staphylococcal cassette chromosome) เข้ามาในเซลล์ ซึ่งยีน *mecA* ควบคุมสร้าง penicillin binding protein ที่จับกับโมเลกุลได้ต่ำ |
| | การดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones | เชื้อได้รับยีน *qnr* ที่อยู่บน plasmid ซึ่งยีน *qnr* ควบคุมการสร้างโปรตีนที่ป้องกันเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV จากโมเลกุลยา |

## กรณีศึกษา

ใช้การอภิปรายกลุ่ม (group discussion) โดยให้วิเคราะห์และตอบคำถามดังต่อไปนี้

1. ให้นักศึกษาวิเคราะห์การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียในกรณีดังต่อไปนี้ว่ามีความเหมาะสมหรือไม่ เพราะเหตุใด
   ก. แมวป่วยเป็นโรคระบบทางเดินหายใจจากการติดเชื้อ *Mycoplasma* spp. ได้รับการรักษาด้วย cefazolin ขนาด 25 mg/kg, IM, q6h

      Hint: Mycoplasma ไม่มีผนังเซลล์ ไม่มี target ในการออกฤทธิ์ของยา

   ข. สุนัขเป็นโรคหูอักเสบชั้นนอก (otitis externa) ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้รับการรักษาด้วยยา doxycycline 10 mg/kig PO sid

      Hint: พิจารณาถึงความเหมาะสมของรูปแบบการให้ และความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ
2. จากบทความ “Tourism in parts of South Asia and the Middle East is contributing to the spread of antibiotic-resistant superbugs, a new study has found” บนเว็บไซต์ http://www.travelweekly.com.au/article/new-study-tourists-are-spreading-antibiotic-resistant-super-bugs/ และบทความวิชาการ CTX-M ESBL-producing Enterobacteriaceae: estimated prevalence in adults in England in 2014 บนเว็บไซต์ https://academic.oup.com/jac/article/73/5/1368/4885410 ให้ตอบคำถามดังต่อไปนี้
   ก. ปัญหาการดื้อยาที่พบเป็นปัญหาการดื้อยาต่อเชื้อ Enterobacteriaceae ต่อยากลุ่มใด อธิบายกลไกการดื้อยาและกลไกการดื้อยาในระดับชีวโมเลกุล

      Hint: ความสำคัญของ CTX-M ESBL-producing Enterobacteriaceae

   ข. การแพร่กระจายของเชื้อดื้อยานี้เกิดขึ้นได้อย่างไร อธิบายกลไกที่เป็นไปได้การแพร่กระจาย

      Hint: อธิบายทั้ง vertical- and horizontal- gene transfer ว่าเป็นไปได้หรือไม่และเป็นอย่างไร

## เอกสารอ้างอิง

1. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1310-8.
2. Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, Corander J, Cheng L, Saif S, Young S, Zeng Q, Wortman J, Birren B, Willems RJ, Earl AM, Gilmore MS. Emergence of epidemic multidrug-resistant Enterococcus faecium from animal and commensal strains. *MBio*. 2013;20:4(4).
3. Sweeney MT, Lubbers BV, Schwarz S, Watts JL. Applying definitions for multidrug resistance, extensive drug resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion animal bacterial pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:1460-1463.
4. Talaro, KP. Drugs, Microbes, Host-The Elements of Chemotherapy. In Talaro, KP and Chess B, editors. Foundation in Microbiology: basic principles. New York: McGraw-Hill; 2012.
5. Rahal JJ Jr, Simberkoff MS. Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979;16:13-18.
6. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med*. 2003;163:402-10.
7. Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:893-903.
8. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016;4. doi: 10.1128/microbiolspec.
9. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119-46.
10. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:42-51. Available from https://amrls.cvm.msu.edu/microbiology/molecular-basis-for-antimicrobial-resistance/
11. Giguère, S. (2006) Antimicrobial drug action and interaction: An introduction. In: Giguère S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, and Dowling PM, Editors. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine. 4th ed. Ames Iowa: Blackwell Publishing.

# บทที่ 3

# มาตรฐานการทดสอบและการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (Standard of drug susceptibility and Interpretation)

นายสัตวแพทย์ชัยวัฒน์ พูลศรีกาญจน์

การเรียนรู้เรื่องมาตรฐานการทดสอบและการแปลผลความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้เรียนมีความเข้าใจในเรื่องวิธีการทดสอบการดื้อยาต้านจุลชีพแต่ละวิธี การควบคุมคุณภาพการทดสอบ และการแปลผลการทดสอบเพื่อใช้ในการป้องกัน ควบคุม รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย ทำให้การใช้ยาต้านจุลชีพเป็นไปอย่างรอบคอบและเหมาะสม

## วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เมื่อเสร็จสิ้นการเรียนการสอน ผู้เรียนมีความรู้ความเข้าใจในประเด็นต่อไปนี้

1. หลักการทดสอบและความสำคัญของวิธีการทดสอบ การควบคุมคุณภาพการทดสอบ และการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ
2. กระบวนการการควบคุมยาต้านจุลชีพที่ขึ้นทะเบียนเป็นสารผสมในอาหารสัตว์และยาสำหรับสัตว์ในประเทศไทย
3. การประยุกต์หลักการสุขภาพหนึ่งเดียว และการใช้ความรู้เรื่องการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ และเลือกยาต้านจุลชีพที่ขึ้นทะเบียนมาใช้ในการวางแผนวินิจฉัย การรักษา และการควบคุมปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาต้านจุลชีพซึ่งส่งผลกระทบต่อคน สัตว์และสิ่งแวดล้อม

**ตัวอย่างการจัดการเรียนการสอน และการประเมินผล**

| เวลา | วิธีการสอน | สมรรถนะทางการเรียนรู้ | วิธีการประเมินผล | อุปกรณ์ |
|---|---|---|---|---|
| --- | ส่งเอกสารเนื้อหาในบทที่ 3 พร้อมลิงก์ที่เกี่ยวข้องไปศึกษาด้วยตนเองก่อนเรียน 1 สัปดาห์ | 3.1, 3.3, 4.1 | | • คู่มือและลิงก์ที่เกี่ยวข้อง |
| **5 นาที** | ถาม-ตอบ ประเด็นสำคัญของเนื้อหา | 2.1, 3.2, 3.3, 4.2, 4.3, 5.1 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการถาม-ตอบ<br>• การประเมินโดยเพื่อนร่วมชั้นเรียน | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | อภิปรายกลุ่มย่อย (กลุ่มละ 4-5 คน) จากกรณีศึกษา | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปราย | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | นำเสนอหน้าชั้นเรียนและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การประเมินผลงานและการนำเสนอผลงานที่ได้รับมอบหมาย<br>• การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปรายและถาม-ตอบ | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **5 นาที** | สรุปประเด็นสำคัญและประเมินผล | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • ผู้เรียนสะท้อนคิด | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall<br>• แบบประเมิน |

## สรุปเนื้อหาการเรียนรู้

**การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ [1, 2]**

วิธีทดสอบที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล เนื่องจากมีการควบคุมคุณภาพการทดสอบทำให้ได้ผลการทดสอบที่น่าเชื่อถือ และสามารถแปลผลเพื่อใช้ในการรักษา ควบคุม และป้องกันโรคได้ มี 3 วิธี คือ

1) **Agar disk diffusion หรือ Kirby-Bauer** เป็นวิธีทดสอบที่อาศัยเทคนิคการแพร่ผ่านของยาต้านจุลชีพจากแผ่นยา (disk)

   การวัดผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ จากระยะของเส้นผ่านศูนย์กลางของโซนใสรอบแผ่นยา (inhibition zone) ในหน่วยมิลลิเมตร แล้วเทียบกับค่ากลางที่ตารางแปลผลกำหนด แยกตามชนิดของยาต้านจุลชีพ ทำให้ได้ค่าเป็นช่วง คือ เชื้อไวต่อยา (susceptibility; S) เชื้ออยู่ระหว่างไวและดื้อต่อยา (intermediate; I) และเชื้อดื้อต่อยา (resistance; R) โดย S จะสามารถทำลายเชื้อได้ดี สำหรับ I จะสามารถทำลายเชื้อได้บ้าง และ R คือยาต้านจุลชีพไม่สามารถทำลายเชื้อได้

2) **Agar dilution** เป็นการทดสอบที่ผสมยาต้านจุลชีพในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดแข็งในจานเพาะเชื้อ โดยมีระดับความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพในแต่ละจานมีความแตกต่างกัน

   การวัดผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพจากระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียบนผิวหน้าอาหารเลี้ยงเชื้อ (minimum inhibitory concentration; MIC) แล้วเทียบกับค่ากลางที่ตารางแปลผลกำหนด แยกตามชนิดของยาต้านจุลชีพ หากความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพที่ทดสอบมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับค่ากลางแสดงว่าเชื้อมีความไวต่อยาต้านจุลชีพ และหากความเข้มข้นของยาต้านจุลชีพที่ทดสอบมีค่ามากกว่าค่ากลางแสดงว่าเชื้อดื้อต่อยาต้านจุลชีพ

3) **Broth dilution** เป็นการทดสอบที่ผสมยาต้านจุลชีพในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดน้ำในหลอดเพาะเชื้อ โดยระดับความเข้มของยาต้านจุลชีพในหลอดมีความแตกต่างกัน

   การวัดผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ทำเช่นเดียวกับวิธี agar dilution เฉพาะเทคนิค broth dilution เท่านั้นที่จะจำแนกชื่อเรียกตามปริมาตรของอาหาร เป็น macro-dilution (ปริมาตรมากกว่า 2 มิลลิลิตร) และ micro-dilution (ปริมาตรน้อยกว่า 2 มิลลิลิตร)

เทคนิคการทดสอบอื่นนอกเหนือจากเทคนิคทั้ง 3 ข้างต้น คือ การตรวจหาสารพันธุกรรมการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อ แม้ปัจจุบันยังไม่ถูกกำหนดเป็นวิธีมาตรฐานสำหรับทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ เนื่องจากผลวิเคราะห์สารพันธุกรรมที่เป็นข้อมูลเชิงลึก แสดงถึงความสัมพันธ์กับการดื้อยาต้านจุลชีพที่อาจแสดงออก จึงให้ผลในลักษณะคาดการณ์ การแปลผลเพื่อนำไปใช้จึงเป็นข้อจำกัดของวิธีนี้

**ตารางที่ 1** จุดเด่นและข้อจำกัดของการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพแต่ละวิธี

| วิธีการทดสอบ | จุดเด่น | ข้อจำกัด |
|---|---|---|
| Agar disc diffusion | 1. มีค่าใช้จ่ายต่ำ ใช้อุปกรณ์พื้นฐาน<br>2. สามารถทดสอบเชื้อแบคทีเรียกับยาต้านจุลชีพได้หลายชนิดในครั้งเดียวกัน เหมาะสำหรับห้องปฏิบัติการตรวจวิเคราะห์<br>3. ผลการทดสอบ แปลเป็นสัญลักษณ์ (S, I, R) ทำให้เข้าใจได้ง่าย<br>4. สามารถจำแนกชนิดเชื้อจากการปนเปื้อนระหว่างการทดสอบได้ | 1. ผลการทดสอบเป็นค่าโดยประมาณ จำเป็นต้องทดสอบซ้ำเพื่อหาค่าที่แน่นอน (MIC)<br>2. ผลการทดสอบจากต่างห้องปฏิบัติการอาจแตกต่างกัน จำเป็นต้องทดสอบซ้ำหากเปลี่ยนห้องปฏิบัติการ |
| Agar dilution และ broth dilution | 1. ใช้อุปกรณ์พื้นฐาน<br>2. สามารถทดสอบเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดในครั้งเดียวกัน เหมาะสำหรับห้องปฏิบัติการวิจัย และห้องปฏิบัติการตรวจยืนยัน<br>3. ผลการทดสอบ เป็นค่าที่ชัดเจน แสดงระดับยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อจุลินทรีย์ (MIC)<br>4. สามารถใช้ผลการทดสอบจากห้องปฏิบัติการเดียวได้ ไม่ต้องทำซ้ำ | 1. มีค่าใช้จ่ายสูงและใช้แรงงานมาก จำเป็นต้องมีเครื่องมือเฉพาะเพื่อทุ่นแรง<br>2. ต้องใช้อุปกรณ์จำนวนมากทำให้มีค่าใช้จ่ายด้านอุปกรณ์สูงกว่าวิธีอื่น<br>3. ไม่สามารถจำแนกชนิดเชื้อจากการปนเปื้อนในระหว่างการทดสอบได้ |
| Molecular technique | 1. ใช้แรงงานน้อย<br>2. สามารถทดสอบเชื้อจุลินทรีย์ได้หลายชนิดและหลายการดื้อยาต้านจุลชีพในครั้งเดียวกัน เหมาะสำหรับห้องปฏิบัติการตรวจวิเคราะห์ และห้องปฏิบัติการวิจัย<br>3. ผลการทดสอบ แสดงถึงการมีอยู่ของสารพันธุกรรมที่จำเพาะต่อการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อจุลินทรีย์ | 1. มีค่าใช้สูง เพราะต้องมีเครื่องมือเฉพาะ<br>2. ผลการทดสอบจากต่างห้องปฏิบัติการอาจแตกต่างกันได้ จำเป็นต้องทดสอบซ้ำหากเปลี่ยนห้องปฏิบัติการ<br>3. ผลทดสอบจำเป็นต้องแปลผล ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีหน่วยงานมาตรฐานสามารถแปลเป็นผลการดื้อยาต้านจุลชีพได้โดยตรง มักเป็นการคาดการณ์และบอกถึงโอกาสการดื้อยาที่อาจจะพบได้ |

## การวิเคราะห์ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

**การควบคุมคุณภาพการทดสอบ [3-4]**

เพื่อให้ผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพมีความน่าเชื่อถือ จำเป็นต้องดำเนินการควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อการทดสอบ ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

1) การจัดหาเชื้อควบคุมผลการทดสอบ (control strain) ทั้งสายพันธุ์ที่มีความไวและดื้อต่อยาต้านจุลชีพจากหน่วยงานของสหรัฐอเมริกา (Clinical and Laboratory Standard Institute; CLSI) หรือกลุ่มสหภาพยุโรป (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST)
2) การจัดเก็บเชื้อควบคุมผลการทดสอบ เนื่องจากการจัดเก็บที่ไม่เหมาะสมจะเสี่ยงต่อการกลายพันธุ์ จึงควรจัดเก็บเชื้อด้วยเม็ดพลาสติกสำหรับเก็บเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดน้ำที่ผสมสารป้องกันการแข็งตัว (glycerol broth) ภายใต้อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส โดยจัดเก็บเป็นเชื้อสำหรับใช้งาน (in-use) และสำหรับจัดเก็บ (archive) (รวม 2 หลอดต่อเชื้อ) จากนั้นในทุกสัปดาห์จึงเพาะเชื้อจากหลอดใช้งาน เพื่อตรวจการปนเปื้อน หากไม่พบจึงจะนำไปใช้ในการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพต่อไป
3) การทวนสอบค่ากลางของเชื้อควบคุมผลการทดสอบอย่างน้อยปีละครั้ง ตามเกณฑ์ของหน่วยงานที่แจกจ่ายเชื้อ (CLSI และ EUCAST) กำหนดโดยผู้ทดสอบต้องติดตามผลการเปลี่ยนแปลงให้ทันสมัย
4) การทดสอบเชื้อควบคุมผลการทดสอบร่วมกับการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ ต้องทำทุกครั้งที่มีการทดสอบ
5) การติดตาม และประเมินผลเชื้อควบคุมผลการทดสอบ จะใช้การทดสอบล่าสุด 20 ครั้ง และยอมรับให้ผิดพลาดจากค่ากลางได้ 1 ครั้ง กรณีที่เกินกว่า 2 ครั้ง ต้องวิเคราะห์แนวโน้มเพื่อหาสาเหตุ
6) การแปลผลต้องเป็นไปตามตาราง และคำแนะนำของ CLSI หรือ EUCAST (expert rule) เพื่อให้ได้ผลการทดสอบที่ถูกต้อง
7) การวิเคราะห์แนวโน้มเพื่อหาสาเหตุ สามารถดำเนินการได้ทันทีเมื่อพบว่าเชื้อควบคุมผลการทดสอบไม่สอดคล้องกับค่ากลางที่กำหนดไว้ เบื้องต้นสามารถแบ่งหมวดของสาเหตุและรายละเอียดการตรวจสอบ ตามตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** สาเหตุ และรายละเอียดของตรวจสอบในการทดสอบเชื้อควบคุมผลการทดสอบ

| หมวดสาเหตุ | รายละเอียดที่ต้องตรวจสอบ |
|---|---|
| สภาพแวดล้อมการทดสอบ | • ปริมาณเชื้อมากเกินไป<br>• แผ่นยามากเกินไป (เฉพาะ agar disk diffusion)<br>• บ่มด้วยอุณหภูมิไม่ถูกต้องตามชนิดของเชื้อ<br>• บ่มในสภาพบรรยากาศที่ไม่ถูกต้องตามชนิดของเชื้อ<br>• เวลาบ่มไม่ถูกต้อง<br>• ผลไม่ชัดเจนเนื่องจากพลาสติกหรือแก้วโปร่งแสงไม่เพียงพอ |

| หมวดสาเหตุ | รายละเอียดที่ต้องตรวจสอบ |
|---|---|
| อาหารเลี้ยงเชื้อ | • ใช้อาหารเลี้ยงเชื้ออื่นที่ไม่ได้กำหนดไว้<br>• อาหารเลี้ยงเชื้อต่างรุ่นการผลิต<br>• ค่าความเป็นกรด-ด่างของอาหารไม่ถูกต้อง<br>• ความหนาของอาหารเลี้ยงเชื้อไม่ถูกต้อง<br>• ปริมาณอาหารเลี้ยงเชื้อไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด<br>• การนำอาหารเลี้ยงเชื้อหมดอายุมาทดสอบ |
| ยาต้านจุลชีพ | • ยาต้านจุลชีพผิดชนิด ไม่ตรงกับที่ต้องการทดสอบ<br>• ยาต้านจุลชีพเสื่อมคุณภาพ<br>• ยาต้านจุลชีพสลายตัวเนื่องจากไวต่อแสง<br>• การจัดเก็บยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสมทำให้เสื่อมคุณภาพ<br>• การจัดเก็บยาต้านจุลชีพที่ใช้แล้วในที่อุณหภูมิห้อง<br>• การระบุชื่อยาต้านจุลชีพผิด<br>• การนำยาต้านจุลชีพที่หมดอายุมาทดสอบ |
| เชื้อควบคุมผลการทดสอบ | • การปนเปื้อนเชื้ออื่น<br>• การกลายพันธุ์ของเชื้อ<br>• การเตรียมความเข้มข้นของเชื้อผิดพลาด<br>• ความเข้มข้นของเชื้อไม่สม่ำเสมอ<br>• ใช้เชื้อที่บ่มนานเกินไป |

8) การประเมินผลเชื้อควบคุมผลการทดสอบเพื่อรายงานผลความไวต่อยาต้านจุลชีพ

ผู้ทดสอบต้องประเมินผลเชื้อควบคุมในวันก่อนหน้าการทดสอบ (ไม่ใช่ผลทดสอบวันเดียวกัน) หากพบว่ามีผลไม่สอดคล้องให้วิเคราะห์แนวโน้มเพื่อหาสาเหตุ

**การจัดทำ และการใช้ข้อมูล antibiogram**

การรักษาชีวิตสัตว์ติดเชื้อด้วยยาต้านจุลชีพถือเป็นกรณีวิกฤตที่ต้องการความเร่งด่วน จึงไม่สามารถรอผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ดังนั้นการจัดทำข้อมูลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพเป็นค่าเชิงสถิติจะลดข้อจำกัดในการรอคอยผลการทดสอบ และส่งผลให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม หน่วยงาน CLSI ของสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดแนวทางการจัดทำและใช้ข้อมูล antibiogram ซึ่ง Jenet และ Stelling (2007) [5] ได้สรุปว่าหากจัดทำ antibiogram ได้อย่างถูกต้อง จะสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพได้อย่างเหมาะสมได้

Antibiogram [6] หมายถึง การรวบรวมข้อมูลการทดสอบความไวของเชื้อจุลินทรีย์ต่อยาต้านจุลชีพแต่ละชนิดในช่วงระยะเวลาหนึ่ง โดยจัดทำในรูปแบบตารางแสดงเป็นตัวเลข สำหรับข้อมูลสำคัญที่ต้องแสดงในตารางจำแนกได้เป็น 4 หมวด คือ

1) ข้อมูลตัวอย่าง (แหล่งที่มาและช่วงเวลาที่ทดสอบ)
2) ข้อมูลเชื้อจุลินทรีย์ (ชนิด และสายพันธุ์ของแบคทีเรีย)
3) ข้อมูลยาต้านจุลชีพ (กลุ่ม และชนิดของยาต้านจุลชีพ)
4) ข้อมูลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (แสดงได้ทั้งในรูปแบบสัดส่วนและร้อยละ)

**การใช้ข้อมูล antibiogram เพื่อประโยชน์ในการรักษา ควบคุม และป้องกันโรค**

การศึกษาเรื่องการถ่ายทอดยีนของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพระหว่างสัตว์สู่มนุษย์ โดยรายงานของ Youn และคณะ (2008) [7] ที่พบการถ่ายทอดยีนของเชื้อ *Staphylococcus intermedius* ดื้อต่อยาต้านจุลชีพในสัตว์เลี้ยง สัตวแพทย์ และเจ้าหน้าที่ประจำโรงพยาบาลสัตว์เล็กในประเทศเกาหลี ซึ่งแนวโน้มการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาสู่สิ่งแวดล้อมมากขึ้น สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Janam และคณะ (2011) [8] ที่พบการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพระหว่างผู้ป่วย สัตว์ พืช และสิ่งแวดล้อม (ดินและน้ำในเมืองพาราณสี ภาคเหนือของประเทศอินเดีย) โดยผลวิเคราะห์ทางพันธุกรรมสนับสนุนสมมติฐานเรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพทำให้เกิดการพัฒนาและคัดเลือกเชื้อจุลินทรีย์ดื้อยา

ด้วยผลสำเร็จของการจัดทำและใช้ข้อมูล antibiogram ที่เด่นชัดในด้านการรักษา คือ สัตวแพทย์มีข้อมูลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพในเวลาที่เหมาะสม ทำให้สามารถเลือกใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในสัตว์ได้อย่างเหมาะสม (Bassessar และคณะ, 2013; Khan และคณะ, 2017 [9-10]) สำหรับการใช้ในด้านการป้องกันโรค โดย Igbinosa และคณะ (2016) [11] ที่ตรวจพบเชื้อดื้อยาหลายขนานจากสัตว์เลี้ยงที่เป็นอาหารสำหรับมนุษย์ด้วยการจัดทำและใช้ antibiogram

## ยาต้านจุลชีพที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในสัตว์ของประเทศไทย

การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ถูกควบคุม และกำกับโดยหน่วยงานภาครัฐ ภายใต้กฎหมายที่เกี่ยวข้อง 2 ฉบับ ได้แก่

1) พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 โดยมีคณะกรรมการยาที่ประกอบด้วยหน่วยงานต่างๆ เป็นผู้กำหนดวิธีการขออนุญาตเพื่อผลิต ขาย นำเข้าและการขึ้นทะเบียนตำรับยา
2) พระราชบัญญัติอาหาร พ.ศ. 2522 โดยมีคณะกรรมการอาหาร ที่ประกอบด้วยหน่วยงานต่างๆ เป็นผู้กำหนดประเภทและชนิดอาหาร คุณภาพอาหาร อัตราส่วนวัตถุดิบ ตลอดจนวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับอาหาร

โดยมี สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เป็นหน่วยงานรับผิดชอบตามกฎหมาย และได้ออกกฎหมายระดับรอง คือ ประกาศกระทรวงสาธารณสุขและประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมและตรวจสอบการใช้ยาต้านจุลชีพ มีดังต่อไปนี้

1) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 209) พ.ศ. 2549 เรื่อง มาตรฐานอาหารที่มีการปนเปื้อนสารเคมีบางชนิด [12] เป็นการกำหนดเกณฑ์มาตรฐานอาหาร และมอบอำนาจให้กรมประมง และกรมปศุสัตว์ในการควบคุมการใช้ยาสำหรับสัตว์น้ำ และปศุสัตว์ ตามลำดับ

2) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 303) พ.ศ. 2550 เรื่อง อาหารที่มียาสัตว์ตกค้าง [13] เป็นการกำหนดเกณฑ์ยาสัตว์ตกค้างที่ยอมรับได้ในสัตว์น้ำ และสัตว์ปศุสัตว์ โดยมอบอำนาจการตรวจสอบผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่เลี้ยงเป็นอาหาร ให้กรมประมง และกรมปศุสัตว์ ตามลำดับ
3) ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่ต้องรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา [14] เป็นการกำหนดประเภทและชนิดยา โดยให้รายงานการใช้ยาต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จากประกาศทั้งสามฉบับ สามารถสรุปการควบคุมทางกฎหมาย ได้ตามตารางที่ 3 และ 4

**ตารางที่ 3** ยาต้านจุลชีพที่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ผสมในอาหารเพื่อเป็นยาสำหรับสัตว์ของประเทศไทย

| กลุ่มยา | ชนิดยา | ประเภทสัตว์ | รายงาน |
|---|---|---|---|
| Beta-lactam | Amoxycillin | สัตว์น้ำ | - |
| Tetracyclin | Oxytetracycline | สัตว์น้ำ | - |
| Quinolone | Quinolone | สัตว์น้ำ และปศุสัตว์ | อย. |
| | Enrofloxacin | ปลา | อย. |
| | Sarafloxacin | สัตว์น้ำ | อย. |
| Cephalosporins | Cephalosporins | สัตว์น้ำ และปศุสัตว์ | อย. |
| Macrolides | Macrolides | สัตว์น้ำ และปศุสัตว์ | อย. |
| Polymyxins | Polymyxins | สัตว์น้ำ และปศุสัตว์ | อย. |

**ตารางที่ 4** ยาต้านจุลชีพที่ห้ามใช้ในการเลี้ยงสัตว์เพื่อการบริโภคของประเทศไทย

| ประเภท | กลุ่มยา | ชนิดยา |
|---|---|---|
| **ห้ามใช้เด็ดขาด** | Chloramphenicol | Chloramphenicol |
| | Nirtofurans | Nitrofuranzone |
| | | Nitrofurantoin |
| | | Furazolidone |
| | | Furaltadone |
| | | Nitrovin |
| | Glycopeptides | Vancomycin |
| | | Avoparcin |
| **ห้ามใช้นอกเหนือฉลากยา** | Fluoroquinolones | Danofloxacin |
| | | Difloxacin |
| | | Marbofloxacin |

**ประเด็นสำคัญสำหรับการเรียนรู้**

1. แนวปฏิบัติในการทดสอบ การควบคุมคุณภาพ และการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพตามมาตรฐานสากล
2. ยาต้านจุลชีพที่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้สามารถผสมในอาหารสัตว์ของประเทศไทย
3. การสื่อสารกับเจ้าของสัตว์และผู้เลี้ยงสัตว์ เพื่อให้เกิดความตระหนักในการใช้ยาต้านจุลชีพ

**ความรู้พื้นฐานที่พึงมี**

1. ความรู้พื้นฐานเรื่องหลักการและความสำคัญของการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ การควบคุมคุณภาพ และการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ
2. กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการผสมยาต้านจุลชีพในอาหารสัตว์ พระราชบัญญัติควบคุมคุณภาพอาหารสัตว์ พ.ศ. 2558 เกี่ยวกับการผลิต ขาย นำเข้า และการขึ้นทะเบียนตำรับยา และพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510
3. ทักษะการสืบค้นข้อมูลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ การควบคุมคุณภาพการทดสอบ การแปลผลการทดสอบ ตลอดจนข้อมูลยาต้านจุลชีพที่ขึ้นทะเบียนเป็นสารผสมในอาหารสัตว์ และยาสำหรับสัตว์ เป็นต้น

## กรณีศึกษา

| | |
|---|---|
| **คู่มือครู** | **มาตรฐานการทดสอบและการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ** |
| | **กรณีศึกษา และแนวทางอภิปราย** |

1. แจกกรณีศึกษาแก่ผู้เรียน
2. ให้ผู้เรียนศึกษากรณีศึกษา ระบุข้อจำกัดของกรณีศึกษา และค้นหาข้อมูลอย่างรอบด้าน
3. ผู้สอนนำการอภิปราย และสรุปประเด็นเรียนรู้

| กรณีศึกษา | แนวทางอภิปราย |
|---|---|
| **1. การประยุกต์ใช้ความรู้เรื่องการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ และการเลือกยาต้านจุลชีพ**<br>ลูกสุนัขอายุ 6 เดือน มีประวัติการทำวัคซีนครบถ้วน เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสัตว์เล็กด้วยอาการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ เจ้าของสัตว์แจ้งความประสงค์กับสัตวแพทย์ว่าต้องการยาฆ่าเชื้อ เนื่องจากกลัวว่าลูกสาวของตนจะติดเชื้อจากการเล่นกับลูกสุนัขตัวนี้<br>ท่านเป็นสัตวแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ จึงควรอธิบายให้เจ้าของสัตว์และลูกสาว ได้เข้าใจในเรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์อย่างเหมาะสม โดยใช้ข้อมูลเชิงสถิติ (antibiogram) ที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลได้จัดทำไว้ในปีที่ผ่านมา | ผู้เรียนควรอธิบายและมีข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้<br>• Antibiogram<br>• การวินิจฉัยแยกโรคและหาสาเหตุการติดเชื้อ<br>• การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุที่แท้จริง<br>• การพยากรณ์โรคหลังการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ |
| **2. หลักการทดสอบ การควบคุมคุณภาพการทดสอบ และการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ**<br>สัตวแพทย์ประจำโรงพยาบาลสัตว์เล็ก ได้เก็บตัวอย่างหนองจากผิวหนังของลูกสุนัขที่มารักษาโรคผิวหนัง เพื่อทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ<br>เมื่อได้รับรายงานผลจึงขอคำแนะนำจากท่านซึ่งเป็นสัตวแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ ในเรื่องการแปลผลความไวตามมาตรฐาน CLSI และ EUCAST เพื่อเลือกใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม | ผู้เรียนควรอธิบายและมีข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้<br>• การทดสอบและแปลผล ตาม CLSI<br>• การทดสอบและแปลผล ตาม EUCAST<br>• ยาต้านจุลชีพสำหรับการรักษาโรคผิวหนัง<br>• ยาต้านจุลชีพที่อนุญาตให้ใช้ในสัตว์เล็ก |

| ใบงานผู้เรียน | มาตรฐานการทดสอบและการแปลผลการความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ |
|---|---|
| | กรณีศึกษา |

**คำสั่ง:** จงระบุข้อจำกัดของกรณีศึกษา ค้นหาข้อมูลอย่างรอบด้าน และอภิปรายแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสม

**1. การประยุกต์ใช้ความรู้เรื่องการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ และการเลือกยาต้านจุลชีพ**

ลูกสุนัข อายุ 6 เดือน มีประวัติการทำวัคซีนครบถ้วน เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสัตว์เล็กด้วยอาการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ เจ้าของสัตว์แจ้งความประสงค์กับสัตวแพทย์ว่าต้องการยาฆ่าเชื้อ เนื่องจากกลัวว่าลูกสาวของตนจะติดเชื้อจากการเล่นกับลูกสุนัขตัวนี้

ท่านเป็นสัตวแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ จึงควรอธิบายให้เจ้าของสัตว์และลูกสาว ได้เข้าใจในเรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์อย่างเหมาะสม โดยใช้ข้อมูลเชิงสถิติ (antibiogram) ของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลที่ได้จัดทำไว้ในปีที่ผ่านมา

**2. หลักการทดสอบ การควบคุมคุณภาพการทดสอบ และการแปลผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ**

สัตวแพทย์ประจำโรงพยาบาลสัตว์เล็ก ได้เก็บตัวอย่างหนองจากผิวหนังของลูกสุนัขที่มารักษาโรคผิวหนังเพื่อทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ

เมื่อได้รับรายงานผลจึงขอคำแนะนำจากท่านซึ่งเป็นสัตวแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ ในเรื่องการแปลผลความไวตามมาตรฐาน CLSI และ EUCAST เพื่อเลือกใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม

**ข้อมูลสถิติของโรงพยาบาลสัตว์เล็ก**
**อัตราความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (antibiogram ประจำปี พ.ศ. 2560)**

| Organism | Body site | Total | Aminoglycosides | | Penicillins | Beta-lactamase inhibitor combinations | Cephalosporins | | | Fluoroquinolones |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Amikacin | Gentamicin[1] | Ampicillin | Amoxycillin+ clavulanate | Cephalothin | Cefazolin | Cefpodoxime | Pradofloxacin |
| *Escherichia coli* | - | 43 | 97.7 | 93.0 | - | - | - | - | - | - |
| *Escherichia coli* | Skin | 90 | - | - | 16.7 | 74.4 | 62.2 | 52.2 | 86.7 | 45.6 |
| *Escherichia coli* | UTI | 75 | - | - | 20.0 | 81.3 | - | - | - | 49.3 |
| *Escherichia coli* | Wounds | 65 | - | - | - | - | - | - | 87.7 | - |
| *Proteus mirabilis* | Wounds | 51 | - | - | - | - | - | - | 82.4 | - |
| *Salmonella* spp. (Non typhoidal) | GI[2] | 55 | - | - | 87.3 | - | - | - | - | 94.5 |
| | Extra GI | 57 | - | - | - | - | - | - | 89.5 | - |

[1] Extra-label use [2] Not Indicated for non-typhoidal Salmonella spp. isolated from intestinal sources.

**รายงานผลการทดสอบ**

**ชนิดสัตว์** สุนัข
**ชื่อ** แดง
**รหัสประจำตัวสัตว์** 11101
**วันที่เก็บตัวอย่าง** 1 เมษายน 2560
**ชนิดตัวอย่าง** หนองจากผิวหนัง
**เชื้อจุลินทรีย์ที่พบ** *Staphylococcus aureus*

**ผลความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ**

| ชื่อยา | MIC (หน่วย) | | การแปลผล (มาตรฐาน) | |
|---|---|---|---|---|
| Penicillin G | ≥ 16 | (µg/mL) | Resistance | (CLSI) |
| Ampoxicillin/Clavulanate | ≤ 0.25/0.12 | (µg/mL) | Susceptible | (CLSI) |
| Cefazolin | ≤ 2 | (µg/mL) | Susceptible | (CLSI) |
| Trimetroprim/Sulfa | ≤ 2 | (mg/L) | Susceptible | (EUCAST) |
| Vancomycin | ≤ 2 | (mg/L) | Susceptible | (EUCAST) |
| Clindamycin | ≤ 0.5 | (µg/mL) | Susceptible | (CLSI) |
| Erythromycin | ≤ 1 | (mg/L) | Susceptible | (EUCAST) |

## เอกสารอ้างอิง

1. Jenkins SG, Shuetz AN. Current concepts in laboratory testing to guide antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc. 2012;87(3): 290-308.
2. OIE [Internet]. Chapter 3.1 Laboratory methodologies for bacterial antimicrobial susceptibility testing: Manual of Diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2016; 2016. [cited 2018 June 28]. Available from http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.1_ANTIMICROBIAL.pdf
3. CLSI [internet]. VET01 Free. The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); 2018 [cited 2018 June 28]. Available from: http://vet01s.edaptivedocs.info/Login.aspx.
4. EUCAST [internet]. Clinical breakpoints in breakpoint tables for bacteria. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2018 [cited 2018 June 28]. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf.
5. Janet FH, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the clinical and laboratory standards institute. Clin Infect Dis. 2007;44:867-73.
6. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ [ออนไลน์]. การจัดทำ antibiogram. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ; 2561. [สืบค้นเมื่อ 28 มิถุนายน 2561]. http://narst.dmsc.moph.go.th/data/antibiogram.pdf.
7. Youn JH, Hwang SY, Kim SH, So JH, Kim SY, Shin S, Koo HC, Park YH. Antibiogram of Staphylococcus intermedius from animal, staff and the environment in animal hospital in korea and their transmission of mecA gene. In: Kanchanapangka S, Rungsipipat A, Ingkaninun P, editors. FAVA -OIE Joint Symposium on Emerging Diseases: Proceeding, The 15th Congress of FAVA; 2008 Oct 27-30; Bangkok, Thailand. Bangkok: FAVA -OIE Joint Symposium on Emerging Diseases; 2008. p. 309-10.
8. Janam R, Gulati AK, Nath G. Antibiogram and genotyping of Pseudomonas aeruginosa isolated from human, animal, plant water and soil sources in North India. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011;42(6):1477-88.
9. Bassessar V, Verma Y, Swamy M. Antibiogram of bacterial species isolated from canine pyometra. Vet World. 2013. 6(8): 546-9. Available from: http://www.veterinaryworld.org/Vol.6/August-2013/Antibiogram of bacterial species isolated from canine pyometra.pdf.
10. Khan RMA, Shafee M, Akbar A, Ali A, Shoaib M, Ashraf F, Khan N. Occurrence of mastitis and associated pathogens with antibiogram in animal population of Peshawar, Pakistan. Thai J Vet Med. 2017. 47(1): 103-8.

11. Igbinosa I, Chigor V, Igbinosa E. Antibiogram characterization of salmonella serovar isolated from food-animal and abattoir effluents. In: International Society for Infectious Diseases, editor. The 17th International congress on infectious Diseases; 2016 March 2-5; Hyderabad, India. Elsevier; 2016. p. 93; 2018 [cited 2018 July 11]. Available from:https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)30227-2/pdf.
12. ราชกิจจานุเบกษา [ออนไลน์]. นนทบุรี: ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 299) พ.ศ. 2549 เรื่องมาตรฐานอาหารที่มีการปนเปื้อนสารเคมีบางชนิด (ฉบับที่ 2); 2561 [สืบค้นเมื่อ 28 มิถุนายน 2561]. สืบค้นได้จาก: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2549/E/097/6.PDF.
13. ราชกิจจานุเบกษา [ออนไลน์]. นนทบุรี: ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 303) พ.ศ. 2550 เรื่อง อาหารที่มียาสัตว์ตกค้าง; 2561 [สืบค้นเมื่อ 28 มิถุนายน 2561]. สืบค้นได้จาก: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2550/E/108/1.PDF.
14. ราชกิจจานุเบกษา [ออนไลน์]. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องเภสัชเคมีภัณฑ์และเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูปที่ต้องรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2561 [สืบค้นเมื่อ 28 มิถุนายน 2561]. สืบค้นได้จาก: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2560/E/131/49.PDF.

# โมดูล 2

# การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์และสิ่งแวดล้อม

# บทที่ 4
# การตกค้างของยาต้านจุลชีพและการปนเปื้อนไปสู่สิ่งแวดล้อม (Antimicrobial Residues in the Environment)

อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงรัถยาภรณ์ งั๊ะสมัน

## วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. สามารถอธิบายปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการตกค้างของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม
2. ทราบเส้นทางการปนเปื้อนและแหล่งปนเปื้อนของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม
3. มีความเข้าใจถึงปัญหาและผลกระทบของยาต้านจุลชีพตกค้างในสิ่งแวดล้อม
4. นำหลักการสุขภาพหนึ่งเดียวมาประยุกต์ใช้ในการแก้ปัญหาอันเนื่องมาจากผลกระทบของยาต้านจุลชีพตกค้างในสิ่งแวดล้อม

**ตัวอย่างการจัดการเรียนการสอน และการประเมินผล**

| เวลา | วิธีการสอน | สมรรถนะทางการเรียนรู้ | วิธีการประเมินผล | อุปกรณ์ |
|---|---|---|---|---|
| --- | ส่งเอกสารเนื้อหาในบทที่ 4 พร้อมลิงก์ที่เกี่ยวข้องไปศึกษาด้วยตนเองก่อนเรียน 1 สัปดาห์ | 3.1, 3.3, 4.1 | | • คู่มือและลิงก์ที่เกี่ยวข้อง |
| **5 นาที** | ถาม-ตอบ ประเด็นสำคัญของเนื้อหา | 2.1, 3.2, 3.3, 4.2, 4.3, 5.1 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการถาม-ตอบ<br>• การประเมินโดยเพื่อนร่วมชั้นเรียน | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | อภิปรายกลุ่มย่อย (กลุ่มละ 4-5 คน) จากกรณีศึกษา | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปราย | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | นำเสนอหน้าชั้นเรียนและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การประเมินผลงานและการนำเสนอผลงานที่ได้รับมอบหมาย<br>• การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปรายและถาม-ตอบ | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **5 นาที** | สรุปประเด็นสำคัญและประเมินผล | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • ผู้เรียนสะท้อนคิด | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall<br>• แบบประเมิน |

**ขอบเขตเนื้อหา**

1. เส้นทางการสัมผัสของสิ่งแวดล้อมกับยาต้านจุลชีพ
2. การคงอยู่ของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม
3. ผลที่ตามมาจากการที่ยาต้านจุลชีพตกค้างในสิ่งแวดล้อม
4. การตกค้างของยาต้านจุลชีพในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์
5. การตกค้างของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม

ยาตกค้างในสิ่งแวดล้อม คือ ยาที่ใช้ในการรักษาโรคที่ปนเปื้อนหรือปรากฏในแหล่งธรรมชาติ เช่น ดิน น้ำ อื่นๆ สาเหตุหลักของยาตกค้างในสิ่งแวดล้อม คือ การใช้ยาในมนุษย์ สัตว์ และถูกกำจัดออกมาทางปัสสาวะหรืออุจจาระผ่านเข้าสู่ระบบบำบัดน้ำเสีย ซึ่งยาเหล่านั้นส่งผลกระทบต่อจุลชีพในสิ่งแวดล้อมทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาตามมาได้ โดยเฉพาะกลุ่มยาต้านจุลชีพ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตกค้างของยาต้านจุลชีพมีจากหลายสาเหตุ ได้แก่ คุณสมบัติของยา (drug properties) และเภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetics) คุณสมบัติทางทางฟิสิกส์-เคมี (physicochemical properties) หรือกระบวนการทางชีวภาพ (biotransformation) การใช้ยาเกินความจำเป็นและใช้ยาผิดวัตถุประสงค์ การที่ไม่ปฏิบัติตามระยะเวลาที่ควรหยุดยา (improper drug usage) หรือการใช้ยาเพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth promoter) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดยาตกค้างในผลิตภัณฑ์จากสัตว์ เช่น เนื้อสัตว์ นม และไข่

**สิ่งแวดล้อมสัมผัสกับยาต้านจุลชีพผ่านมาทางการผลิตสัตว์ ได้หลายช่องทาง ได้แก่**

1. มูลสัตว์ (animal manure)

การใช้ยาในการรักษาทางสัตวแพทย์เป็นปัจจัยส่งเสริมให้สิ่งแวดล้อมสัมผัสกับยาตกค้างผ่านทางมูลสัตว์ ซึ่งยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่เมื่อบริหารผ่านทางร่างกาย จะผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลง (biotransformation) แล้วกำจัดยาออกจากร่างกายทางอุจจาระหรือปัสสาวะแล้วปล่อยลงสู่ดิน ยาต้านจุลชีพที่ดูดซึมไม่ดีทางการกิน เช่น ยากลุ่ม aminoglycosides และยา colistin จะถูกขับถ่ายทางอุจจาระเป็นหลัก การเผาผลาญ (metabolite) ของยาต้านจุลชีพเป็นปัจจัยสำคัญในการสัมผัสของยากับสิ่งแวดล้อมเนื่องจากเป็นการลดหรือไม่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ยกเว้นยา enrofloxacin ซึ่งภายหลังการ metabolite ที่ตับแล้วจะเปลี่ยนเป็น ciprofloxacin [1] ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพที่สำคัญในมนุษย์ สำหรับยาต้านจุลชีพบางตัวอาจ metabolite ย้อนกลับไปเป็นส่วนผสมตั้งต้นและสามารถกลับมามีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียเมื่อปล่อยออกมาสู่สิ่งแวดล้อม [2] การศึกษาพฤติกรรมการดูดซับของยา sulfachloropyridazine ในดินและเพื่อประเมินศักยภาพของ sulfachloropyridazine ในการเคลื่อนที่จากพื้นผิวดินสู่น้ำผิวดินและน้ำใต้ดิน ค่าสัมประสิทธิ์การดูดซับ sorption coefficients ($K_D$) ของสารผสมในดินและดินผสมมีค่าต่ำ (ตั้งแต่ 0.9 ถึง 1.8 L/kg) แสดงให้เห็นว่าสารนี้มีคุณสมบัติเคลื่อนที่ได้ [3] การศึกษาในของน้ำเสียจากการเลี้ยงสัตว์และแหล่งน้ำรอบๆ ฟาร์มในประเทศจีนตรวจพบยาต้านจุลชีพตกค้างบ่อยๆ ได้แก่ sulfamethazine (75%), oxytetracycline (64%), tetracycline (60%), sulfadiazine (55%) และ sulfamethoxazole (51%) ที่ความเข้มข้นสูงสุดคือ 211, 72.9, 10.3, 17.0 และ 63.6 μg/L ตามลำดับ [4]

ทั้งนี้พบว่าการเผาผลาญของยาต้านจุลชีพขึ้นอยู่กับรูปแบบของการใช้ยารักษาสัตว์รายตัวหรือรายกลุ่ม ชนิดสัตว์ อายุสัตว์ และระยะเวลาในการรักษา จากการศึกษาในน้ำเสียในฟาร์มเลี้ยงสุกรตรวจพบยีนดื้อยา (antibiotic resistance genes) จำนวน 5 ยีน ได้แก่ tetA, tetW, sulI, sulII และ blaTEM [5]

2. การเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ (aquaculture)

การใช้ยาต้านจุลชีพที่หลากหลายในปริมาณมาก รวมถึงการใช้ยาต้านจุลชีพที่ไม่สามารถย่อยสลายทางชีวภาพในการเลี้ยงสัตว์น้ำเป็นสาเหตุให้เกิดการคงอยู่ของยา (drug residues) ในสภาพแวดล้อมทางน้ำและนำไปสู่การเกิดเชื้อดื้อยาต่อไป รวมทั้งการใช้ยาต้านจุลชีพผสมอาหาร (medicated feed) เป็นอีกหนึ่งปัจจัยในการเพิ่มโอกาสให้เกิดการตกค้างของยาต้านจุลชีพและปนเปื้อนลงสู่สิ่งแวดล้อมโดยผ่านทางน้ำที่ปล่อยออกมา ตะกอนดินจากบ่อปลา และอาหารที่เหลือ [6] ยาที่ตกค้างไปยังตะกอนดิน (sediment) ขึ้นอยู่กับชิ้นส่วนของอาหารที่ไม่ถูกกิน และคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ได้แก่ อัตราการการดูดซึม อัตราการเผาผลาญ และเส้นทางการกำจัดยาของปลา [7] ตัวอย่างยาต้านจุลชีพที่มีการใช้ผสมในอาหารปลา หรืออาหารสัตว์น้ำอื่นๆ ได้แก่ ยา oxytetracycline, sulfadimethoxine, amoxicillin, florfenicol และยาในกลุ่ม quinolones, fluoroquinolones และ sulfonamides [8-9] มีรายงานพบเชื้อจุลินทรีย์ดื้อต่อยา tetracycline ในการเลี้ยงปลาดุก ปลาแซลมอน ปลานิล ปลาเทราต์ และกุ้ง อยู่ที่ 8, 46, 18, 37 และ 9% ตามลำดับ [10]

## การคงอยู่ของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม (persistence of antibiotics in the environment)

การคงอยู่ของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม ขึ้นอยู่กับ

1. การดูดซับ (sorption) ของยาลงสู่ดิน การชะล้างลงสู่ดินและแหล่งน้ำ ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซับยาของดินคือ สารประกอบคาร์บอน ดินเหนียวที่ผสมอยู่ และรูปร่างลักษณะของดิน รวมทั้งค่าความเป็นกรดด่าง (pH) เมื่อยาคงอยู่ในดินอาจก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อในดิน ก่อให้เกิดการดื้อยาได้ รวมทั้งพืชที่ปลูกจะดูดซับยาจากดินไปสะสม และส่งผลต่อไปยังผู้บริโภคได้ ยาทางสัตวแพทย์ที่มักพบว่าตกค้างอยู่ในดินสูง ได้แก่ยา oxytetracycline [11]
2. การสลายหรือการเปลี่ยนแปลงของยา (degradation or transformation) เกิดผ่านกระบวนการ hydrolysis เช่น ยากลุ่ม beta-lactams, macrolides และ sulfonamides หรือผ่านกระบวนการอื่นๆ เช่น การย่อยสลายด้วยแสงแดด (photolysis) เช่น ยากลุ่ม quinolones และ tetracyclines
3. การคงอยู่ของยาต้านจุลชีพหลากหลายชนิด (persistence of different types of antibiotics) ซึ่งเกิดจากการใช้เวลาในการสลายตัวแตกต่างกัน ทำให้ยาที่สลายตัวช้าเกิดการคงอยู่ในดินได้นาน ได้แก่ ยากลุ่ม tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones, beta-lactams, sulfonamides และ aminoglycosides จะก่อให้เกิดผลต่อเชื้อแบคทีเรียในดินและสิ่งแวดล้อมสูง

**ผลที่ตามมาจากการที่ยาต้านจุลชีพตกค้างในสิ่งแวดล้อม (consequences of antibiotic residues in the environment)**

1. Effect on microbial communities

   ยาต้านจุลชีพที่พบตกค้างมักเป็นผลของการเผาผลาญโดยเชื้อจุลชีพในดิน ยกเว้นยากลุ่ม sulfonamides และ quinolones ซึ่งสังเคราะห์มาจากสารเคมี ส่วนยากลุ่ม macrolides เป็นยากึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic) จากธรรมชาติ ความเสี่ยงต่อสิ่งแวดล้อมคือยาเหล่านี้นอกจากมีสรรพคุณในการรักษาแล้วยังเป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิตเล็กๆ และสาหร่ายในน้ำอีกด้วย

2. Effects on antimicrobial resistance

   ยีนดื้อยาพบได้ทั่วไปในธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะในดิน แบคทีเรียมักดื้อต่อยาก็ต่อเมื่อความเข้มข้นของยาอยู่ต่ำกว่าระดับ minimum inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อ

## การตกค้างของยาต้านจุลชีพในเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์

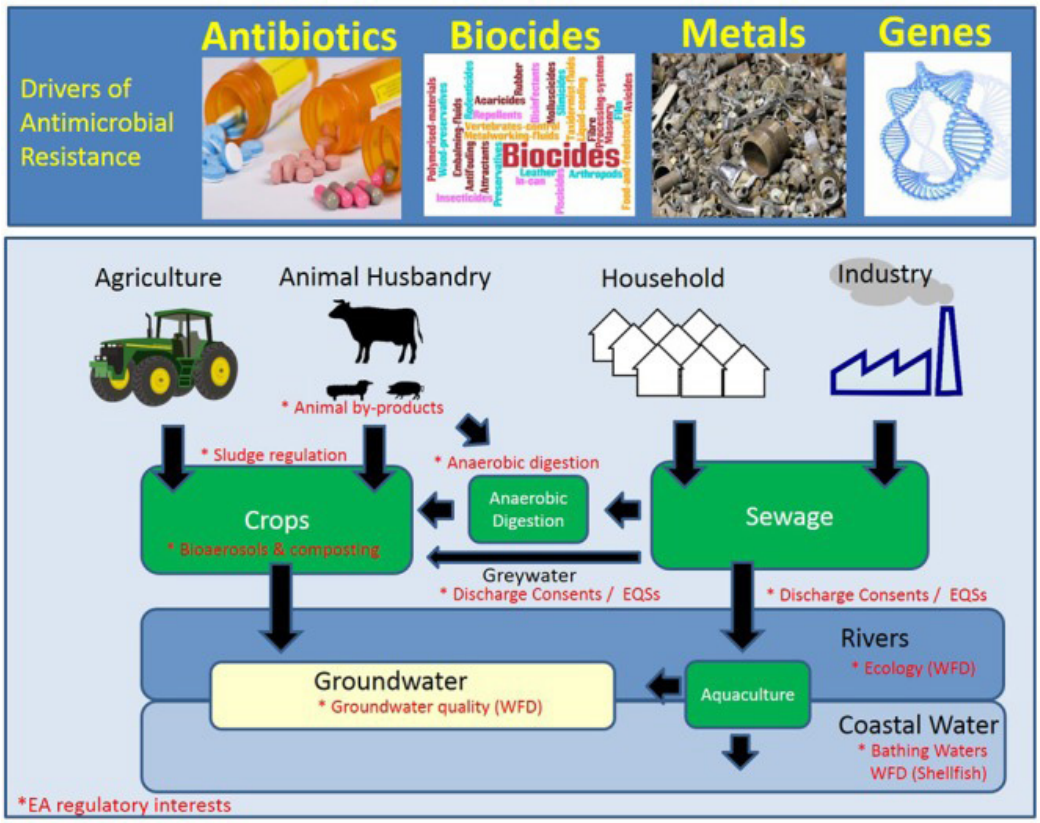
ยาต้านจุลชีพเข้าสู่เนื้อสัตว์เมื่อมีการรักษาสัตว์ในฟาร์มด้วยยาต้านจุลชีพ ยาเกิดการตกค้างและกระจายไปยังเนื้อเยื่อของสัตว์ ยาตกค้างไม่ได้พบแค่ในเนื้อสัตว์แต่ยังพบได้ในผลิตภัณฑ์ที่ผลิตมาจากสัตว์ เช่น นม ไข่ และน้ำผึ้ง การใช้ยาจุลชีพในสัตว์เศรษฐกิจขยายวงกว้างขึ้นและมีความสำคัญมากขึ้น เนื่องจากความต้องการในการเลี้ยงสัตว์จำนวนมากในพื้นที่เล็กๆ จำกัด การติดเชื้อเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วและบ่อยครั้งขึ้น การรักษาสัตว์ป่วยรวมทั้งการใช้ยาเพื่อการป้องกันโรคในสัตว์ที่สุขภาพดี อย่างไรก็ตามปัจจุบันได้มีการห้ามใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อส่งเสริมการเจริญเติบโตแล้ว (growth promoter)

ในระหว่างเดือนสิงหาคม ตุลาคม และธันวาคม พ.ศ. 2549 ชุมพล และ อดิสร (2549) ได้ทำการตรวจสอบยาต้านจุลชีพตกค้างในตัวอย่างเนื้อสุกร เนื้อโค และเนื้อไก่ในพื้นที่จังหวัดชัยภูมิ ด้วยชุดตรวจสอบ CM-Test ผลการตรวจวิเคราะห์พบยาต้านจุลชีพตกค้าง ในเนื้อสุกร 5% (2/40 ตัวอย่าง) เนื้อโคพบยาต้านจุลชีพตกค้าง 1 ตัวอย่าง จากการตรวจตัวอย่างทั้งหมด 40 ตัวอย่าง คิดเป็น 2.5% และเนื้อไก่ไม่พบยาต้านจุลชีพตกค้างใน 20 ตัวอย่าง

ในปีพ.ศ. 2559 สำนักคุณภาพและความปลอดภัยอาหาร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้สุ่มตรวจยาต้านจุลชีพตกค้างในเนื้อสัตว์ทั่วประเทศ จำนวน 4 กลุ่ม ได้แก่ beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones และ sulfonamides รวม 39 ชนิดตัวยา ในเนื้อไก่ 39 ตัวอย่าง เนื้อหมู 42 ตัวอย่าง และเนื้อวัว 24 ตัวอย่าง รวมทั้งหมด 105 ตัวอย่าง โดยสุ่มเก็บจากตลาดค้าส่งและตลาดสดขนาดใหญ่ของ 12 จังหวัด คือ จังหวัดเชียงใหม่ พิษณุโลก ขอนแก่น นครราชสีมา ชลบุรี ระยอง สงขลา ตรัง นครปฐม ราชบุรี ปทุมธานี และกรุงเทพฯ จำนวน 60 ตัวอย่าง และเนื้อสัตว์ที่มีตราสัญลักษณ์สินค้าที่จำหน่ายในซุปเปอร์มาร์เกตหรือแหล่งจำหน่ายโดยตรงของผู้ผลิต จำนวน 45 ตัวอย่าง ผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบการตกค้างของยาต้านจุลชีพตกค้างในเนื้อไก่และเนื้อวัวทุกตัวอย่าง แต่ตรวจพบการตกค้างของยาต้านจุลชีพเกินมาตรฐานเพียง 1 ตัวอย่าง ในเนื้อหมู คือ พบยา sulfadimidine ซึ่งพบในตัวอย่างที่ไม่พบแหล่งผลิต ซึ่งยา sulfadimidine เป็นยาใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ โรคเท้าเปื่อย โรคบิด และโรคคอบวมในสัตว์ ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 303 พ.ศ. 2550 เรื่อง อาหารที่มียาสัตว์ตกค้าง กำหนดให้ยาชนิดนี้มีปริมาณตกค้างสูงสุด (maximum residue limit หรือค่า MRL) ไม่เกิน 100 μg/kg

## การตกค้างของยาต้านจุลชีพในสิ่งแวดล้อม

แหล่งต้นกำเนิดของเชื้อดื้อยามาจากทั้งการใช้ยาในคน การใช้ยาในสัตว์ การเกษตรกรรม การเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ บ้านเรือน และอุตสาหกรรม ทั้งนี้เชื้อดื้อยาส่งผ่านออกมาทางของเสียจากสัตว์และคน และมลพิษต่างๆ ซึ่งมีความสามารถในการเก็บสะสมยีนเชื้อดื้อยาที่หลากหลายขึ้น การที่ยาบางชนิดเข้าสู่สิ่งแวดล้อมโดยที่มีการเผาผลาญที่ไม่สมบูรณ์ (incomplete metabolite) ทำให้ยายังคงสามารถออกฤทธิ์ได้ ยาบางกลุ่มก็ไม่ถูกทำลายโดยธรรมชาติ (not inherently biodegradable) และบางชนิดก็ยังคงค้างอยู่ในดินได้เป็นเวลานาน ดังนั้นการดูดซึมของยาในดินจึงเป็นเรื่องปกติ ดังรูปที่ 1




**รูปที่ 1** เส้นทางการการปนเปื้อนของเชื้อดื้อยาไปสู่สิ่งแวดล้อม [12]

**กรณีศึกษา**

เป็นแบบฝึกหัดในรูปแบบ tabletop exercise (TTX)

**ปัญหาทั่วไป**

ท่านจะแก้ปัญหาเชื้อดื้อยาในสิ่งแวดล้อมได้อย่างไร

**ข้อความเฉพาะ**

1. จงยกตัวอย่างกรณีตัวอย่างเชื้อดื้อยาในสิ่งแวดล้อมที่มีผลกระทบต่อสุขภาพมนุษย์ และอธิบายความสำคัญของปัญหาที่เกิดขึ้น
2. หาแนวทางป้องกันและแก้ไขปัญหาในข้อ 1

## เอกสารอ้างอิง

1. Mekala P, Jagadeeswaran A, Arivuchelvan A, Sethilkumar P, Nanjappan K, Gopala Krishnamurthy TRG. Comparison of Pharmacokinetics of Enrofloxacin After Single Oral Bolus and Pulse Dose Administration in Broiler Chicken, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 87 (3): 679.
2. Pikkemaat MG, Yassin H, van der Fels-Klerx HJ, Berendsen BJA. Antibiotic Residues and Resistance in the Environment. Wageningen: RIKILT Wageningen UR; 2016.
3. Boxall AB, Blackwell P, Cavallo R, Kay P, Tolls J. The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. Toxicology Letters. 2002;131 (1–2): 19-28.
4. Wei R, Ge F, Huang S, Chen M, Wang R. Occurrence of veterinary antibiotics in animal wastewater and surface water around farms in Jiangsu Province, China. *Chemosphere*. 2011; 82 (10): 1408-1414
5. Chi-Wei T, Bing-Mu H, Wen-Tsai J, Tsui-Kang H, Po-Min K, Chun-Po H, Shu-Min S, Tzung-Yu S, Terng-Jou W, Yu-Li-H. Evaluation of five antibiotic resistance genes in wastewater treatment systems of swine farms by real-time PCR. *Sci Total Environ.* 2014; 496:116-121.
6. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*. 2006;8(7):1137-1144.
7. Yu D, Yi X, Ma Y, Yin B, Zhuo H, et al. Effects of administration mode of antibiotics on antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* in aquatic ecosystems. *Chemosphere*. 2009; 76(7): 915-920.
8. Defoirdt T, Sorgeloos P, Bossier P. Alternatives to antibiotics for the control of bacterial disease in aquaculture. *Curr Opin Microbiol*. 2011:14(3): 251-258.
9. Lunestad BT, O Samuelsen, Ø Lie. Veterinary drug use in aquaculture. Improving farmed fish quality and safety. 2008: 97-127.
10. Tuševljak N, Dutil L, Rajić A, Uhland FC, McClure C, St-Hilaire S, Reid-Smith RJ, McEwen SA. Antimicrobial Use and Resistance in Aquaculture: Findings of a Globally Administered Survey of Aquaculture-Allied Professionals; 2012. https://doi.org/10.1111/zph.12017.
11. Brambilla G, Patrizii M, Filippis SPD, Bonazzi G, Mantovi P, Barchi D, Migliore L. Oxytetracycline as environmental contaminant in arable lands. *Anal Chim Acta.* 2007;586:326-329
12. Singer AC, Shaw H, Rhodes V, et al. Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. *Frontiers in microbiology.* 2016;7.

# บทที่ 5
# วิธีการใช้ยาและสารเคมีในสัตว์น้ำ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวรรณา ศิริมานะพงษ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิงบุญรัตน์ จันทร์ทอง

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้เรียนได้รู้จักและตระหนักถึงความสำคัญของการใช้ยาและสารเคมีในการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำเศรษฐกิจ
2. เพื่อให้ผู้เรียนสามารถเลือกคำนวณการใช้ยาและสารเคมีได้อย่างถูกต้องเหมาะสมสำหรับการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำเศรษฐกิจ
3. เพื่อให้ผู้เรียนนำหลักการสุขภาพหนึ่งเดียวมาประยุกต์ใช้ในการใช้ยาและสารเคมีในสัตว์น้ำได้อย่างเหมาะสม

**ตัวอย่างการจัดการเรียนการสอน และการประเมินผล**

| เวลา | วิธีการสอน | สมรรถนะทางการเรียนรู้ | วิธีการประเมินผล | อุปกรณ์ |
|---|---|---|---|---|
| --- | ส่งเอกสารเนื้อหาในบทที่ 5 พร้อมลิงก์ที่เกี่ยวข้องไปศึกษาด้วยตนเองก่อนเรียน 1 สัปดาห์ | 3.1, 3.3, 4.1 | | • คู่มือและลิงก์ที่เกี่ยวข้อง |
| **5 นาที** | ถาม-ตอบประเด็นสำคัญของเนื้อหา | 2.1, 3.2, 3.3, 4.2, 4.3, 5.1 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการถาม-ตอบ<br>• การประเมินโดยเพื่อนร่วมชั้นเรียน | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | อภิปรายกลุ่มย่อย (กลุ่มละ 4-5 คน) จากกรณีศึกษา | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปราย | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | นำเสนอหน้าชั้นเรียน และแลกเปลี่ยนความคิดเห็น | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การประเมินผลงานและการนำเสนอผลงานที่ได้รับมอบหมาย<br>• การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปรายและถาม-ตอบ | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **5 นาที** | สรุปประเด็นสำคัญและประเมินผล | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • ผู้เรียนสะท้อนคิด | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall<br>• แบบประเมิน |

## ขอบเขตเนื้อหา

1. ปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์น้ำ
2. ความรู้พื้นฐานในการคำนวณปริมาตร
3. การใช้ยาและสารเคมี โดยแบ่งแยกตาม
   3.1 ชนิดของยา
   3.2 ผลของการฤทธิ์ของยา
   3.3 กลไกการออกฤทธิ์ของยา
   3.4 ขอบเขตการออกฤทธิ์ของยา
4. วิธีการใช้ยาต้านจุลชีพและสารเคมีเพื่อรักษาโรค
   4.1 การใช้ยาและสารเคมีโดยวิธีการแช่
   4.2 การใช้ยาและสารเคมีเฉพาะที่ภายนอก
   4.3 การใช้ยาและสารเคมีโดยการผสมในอาหาร
   4.4 การใช้ยาและสารเคมีโดยการฉีดยา
5. สารเคมีที่นิยมใช้ในสัตว์น้ำ

## ปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพและการตกค้างในสัตว์น้ำ

ในปี ค.ศ. 2014 พบว่าผลิตภัณฑ์อาหารจากปลามีปริมาณ 70.5 ล้านตัน ที่มีการผลิตมาจากระบบเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำทั่วโลก และปริมาณการบริโภคปลาของประชากรมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นซึ่งทำให้มีการคาดการณ์ว่าอุตสาหกรรมการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำก็เพิ่มสูงขึ้นตามไปด้วย ในระบบการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำมีปัจจัยหลากหลายที่จำเป็นต้องควบคุมโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อ เร่งอัตราและปริมาณการผลิตสูงสุด และเมื่อมีความหนาแน่นของสัตว์สูงขึ้นร่วมกับคุณภาพของน้ำที่ลดลงจะเพิ่มโอกาสในการเกิดการระบาดของการติดเชื้อจุลชีพ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อลดปัญหาดังกล่าว

การใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์น้ำมีหลายปัจจัยที่จำเป็นต้องคำนึงถึง ได้แก่ (1) ข้อกำหนดหรือข้อบังคับทางด้านกฎหมายและด้านการค้า (2) เชื้อจุลชีพที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค (3) ความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ (4) ระยะเวลาในการรักษา (5) สภาวะการเกิดโรคของ host และ (6) พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับสิ่งแวดล้อมนั้น (ค่าความเค็ม อุณหภูมิ ระยะเวลาการส่องสว่างของแสง เป็นต้น) ปัจจุบันข้อมูลปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์น้ำยังมีจำกัดมีเพียงไม่กี่ประเทศที่มีการติดตามปริมาณการใช้ยา เช่น ประเทศนอร์เวย์ ประเทศสวีเดน ประเทศกรีซ ประเทศชิลี และประเทศเวียดนาม [1] ซึ่งโดยทั่วไปแล้วการใช้ยาต้านจุลชีพทางสัตว์น้ำจะขึ้นกับมาตรการการควบคุมในแต่ละประเทศซึ่งมีความหลากหลาย ในบางประเทศ เช่น ประเทศในทวีปยุโรป ทวีปอเมริกาเหนือ และในประเทศญี่ปุ่นมีข้อกำหนดการใช้ยาที่เคร่งครัดซึ่งจะมียาต้านจุลชีพไม่กี่ชนิดที่อนุญาตให้ใช้ได้ในทางสัตว์น้ำ [2] แต่อย่างไรก็ตาม ประมาณ 90% ของการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำทั่วโลกได้จากกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาซึ่งขาดมาตราการควบคุมเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพทำให้สามารถใช้ยาได้หลายชนิด [3] ตัวอย่างเช่น ในประเทศสกอตแลนด์และประเทศนอร์เวย์มีการใช้ยาต้านจุลชีพประมาณ 0.02-0.39 กรัมต่อน้ำหนักของปลาแซลมอน 1 ตัน แต่ในประเทศชิลี มีการใช้ประมาณ 660 กรัมต่อน้ำหนักของปลาแซลมอน 1 ตัน [4] ถึงแม้ว่า

ไม่มีข้อมูลการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเร่งการเจริญเติบโตทางสัตว์น้ำแต่ยังมีการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดโรคอย่างแพร่หลายในทางสัตว์น้ำ เช่น กุ้ง ปลา และหอยเป็นต้น [5-7]

การใช้ยาเป็นระยะเวลานานจะเพิ่มการกดดันของการคัดเลือก (selective pressure) ต่อประชากรของเชื้อแบคทีเรียถึงแม้ว่าขนาดของยาจะต่ำกว่าค่าความเข้มข้นน้อยสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้ (minimum inhibitory concentration; MIC) ในกลุ่มประชากรแบคทีเรียที่ไวต่อยา รวมทั้งเพิ่มอัตราการเกิดการส่งต่อยีนส์ดื้อยาแบบ horizontal (horizontal gene transfer; HGT) ของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคทั้งในปลาและในมนุษย์ [8]

ยาต้านจุลชีพบางชนิดมีความคงทนและสิ่งมีชีวิตไม่สามารถทำลายได้ ทำให้พบมียาตกค้างอยู่ในปลาหรือสัตว์น้ำที่ใช้บริโภคเป็นอาหาร เช่น มีการตรวจพบ tetracycline (สาร metabolite คือ oxytetracycline และ 4-epioxytetracycline), virginiamycin, และ sulfadimethoxine/ormetoprim ในตัวอย่างของ ปลาเทราท์ (*Oncorhynchus spp.*) ปลานิล (*Oreochromis spp.*) และปลาแซลมอนที่เลี้ยงในฟาร์ม ในประเทศต่างๆ ได้แก่ สหรัฐอเมริกา สาธารณรัฐประชาชนจีน เมกซิโก ไทย แคนาดา และสกอตแลนด์ ในปริมาณที่คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกายอมรับได้ [9] แต่อย่างไรก็ตามการมียาตกค้างดังกล่าวจะสามารถกระตุ้นให้อัตราเกิดการดื้อยาของแบคทีเรียรวมทั้งเพิ่มจำนวนของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาได้ นอกจากนี้ได้มีการศึกษาในลักษณะใกล้เคียงกันโดยการเก็บตัวอย่างจากปลาที่มีก้านครีบ (finfish) และกุ้งในเมืองเซียงไฮ้ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน พบยาต้านแบคทีเรียตกค้าง 52% ของตัวอย่างทั้งหมด โดยกลุ่มยาสำคัญที่พบได้แก่ tetracyclines, fluoroquinolones, macrolides, beta-lactams และ sulfonamides โดยมีตัวอย่าง 10% ที่มียาตกค้างมากกว่าค่า maximum residue limits (MRL) [10] การศึกษาในประเทศเวียดนามพบสารตกค้างของยากลุ่ม fluoroquinolones และกลุ่ม tetracyclines ในกุ้งและปลาโดยพบว่า 27% ที่พบสอบมีการปนเปื้อนยาดังกล่าวหนึ่งหรือสองชนิด [11]

## ปัญหาการดื้อยาในสัตว์น้ำ

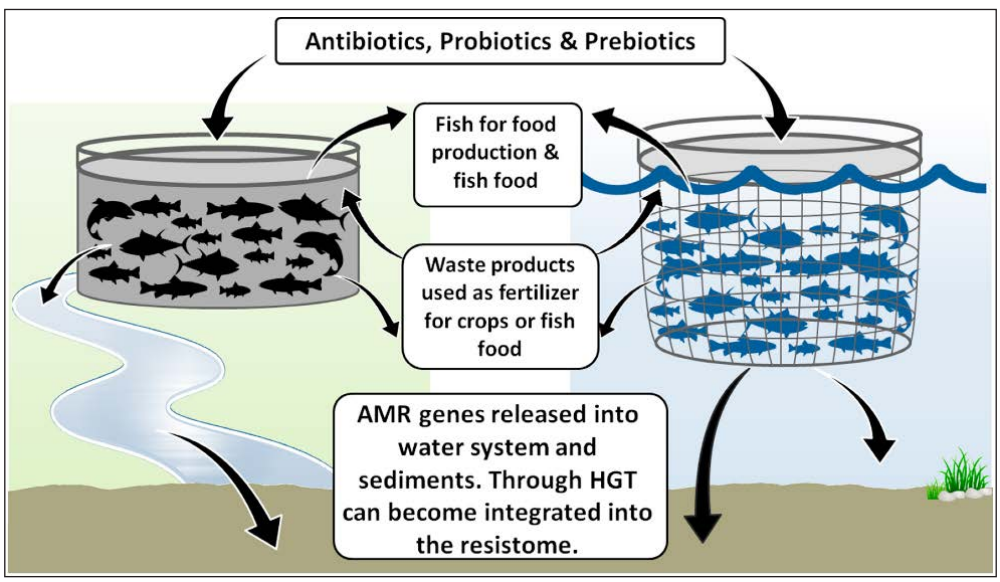
ในปัจจุบันนอกจากฟาร์มปศุสัตว์แล้ว ระบบและฟาร์มเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำเป็นแหล่งที่สำคัญในการสร้างและกระจายยีนส์ดื้อยา (hotspots for AMR genes) [12] พบว่าเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากน้ำทะเลประมาณ 90% ดื้อต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรียตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไปโดยที่ประมาณ 20% ดื้อต่อยาอย่างน้อย 5 ชนิด [13] เมื่อแบคทีเรียได้รับยีนดื้อยาแล้วจะสามารถแพร่กระจายไปยังสิ่งแวดล้อมได้

ปลาและสัตว์น้ำชนิดอื่น เป็นแหล่งสะสมของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคทั้งในสัตว์และในมนุษย์โดยผ่านการสัมผัสหรือผ่านทางอาหาร [14] การติดเชื้อที่สำคัญของมนุษย์ที่ผ่านมาจากการสัมผัสปลาหรืออุปกรณ์ที่เกี่ยวข้องกับการเพาะเลี้ยงปลา ได้แก่ *Aeromonas hydrophilia*, *Mycobacterium marinum*, *Streptococcus iniae*, *Vibrio vulnificus* และ *Photobacterium damselae* [15] ซึ่งนอกจากเป็นเชื้อแบคทีเรียในสัตว์ที่สามารถก่อโรคในมนุษย์แล้วยังมียีนดื้อยาและทำให้มีการแพร่กระจายของยีนดื้อยา เช่น extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) ได้ [16] เชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากมูลของปลาพบยีนดื้อยาชนิด ESBL ได้แก่ $bla_{TEM-52}$, $bla_{SHV-12}$, cmlA, tetA, aadA, sul1, sul2, และ sul3 [17] นอกจากนี้ยังพบแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ก่อโรคในมนุษย์ เช่น *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* และ *Photobacterium damselae* ที่มียีนดื้อยาในอาหารทะเลซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงในการกระจายของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาจากสัตว์น้ำไปยังผู้บริโภคได้ [18-20]

การศึกษาการอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่พบในปลาในประเทศไทยพบว่า เชื้อ *Aeromonas* spp., *Enterococcus* spp. และ *Streptococcus agalactiae* ดื้อต่อยาหลากหลายชนิด เช่น oxytetracycline, sulfamethoxazole, co-trimoxazole, streptomycin, oxacillin และ oxolinic acid เป็นต้น และพบว่าเชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำจากประเทศในกลุ่มตะวันออกเฉียงใต้พบการดื้อยาของเชื้อจากมากไปน้อยตามลำดับ ได้แก่ chloramphenicol, oxytetracyline, streptomycin, ampicillin, erythromycin, ciprofloxacin และ co-trimoxazole [21]

## การถ่ายทอดยีนและเชื้อดื้อยาจากระบบเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำไปยังสิ่งแวดล้อม

รูปแบบการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์น้ำจะนิยมผสมกับอาหารและขนาดของยาที่ใช้จะสูงกว่าที่ใช้ในทางปศุสัตว์ ซึ่งจะทำให้มีปัญหาการตกค้างของยาในผลิตภัณฑ์จากปลา รวมทั้งยังตกค้างอยู่ในรูปยาที่เป็น parent compound และในรูปแบบของ metabolite ในสิ่งแวดล้อมซึ่งได้แก่ น้ำและดินในปริมาณที่สูงและระยะเวลานาน โดยปริมาณที่ตกค้างจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาและความสามารถในการถูกทำลายด้วยชีวภาพ (biodegradability) มีการศึกษาพบว่า 70-80% ของยาต้านจุลชีพเมื่อใช้กับปลาจะถูกขับออกมาสู่น้ำและไปมีผลรบกวนชนิดและปริมาณของเชื้อแบคทีเรีย [22-23] ซึ่งจะมีผลให้เกิดการคัดเลือกของประชากรเชื้อแบคทีเรียดื้อยาแล้วไปส่งผลต่อความหลากหลายของเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมใกล้เคียงโดยการแทนที่กลุ่มของประชากรเชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยาด้วยกลุ่มที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ (รูปที่ 1) นอกจากนี้ยังไปมีผลเพิ่มจำนวนของยีนดื้อยาและสารพันธุกรรมชนิดอื่น เช่น พลาสมิด อีกด้วย




**รูปที่ 1** การถ่ายทอดยีนและเชื้อดื้อยาจากระบบเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำไปยังสิ่งแวดล้อม [24]

## สิ่งที่ควรคำนึงเกี่ยวกับการใช้ยาและสารเคมีในสัตว์น้ำ

1. การให้ยาโดยตรงต่อปลา จะต้องทราบถึงน้ำหนักตัวปลา เพื่อจะได้คำนวณความเข้มข้นและปริมาณยาที่ใช้ได้อย่างถูกต้องในกรณียาฉีด
2. การให้ยาทางอ้อม เช่น การให้ยาโดยการผสมอาหารจะต้องทราบถึงปริมาณอาหารที่ใช้เพื่อจะได้นำไปคำนวณความเข้มข้นและปริมาณยาที่จะผสมอยู่ในอาหารเพื่อให้ปลากินได้อย่างถูกต้อง และการให้ยาโดยวิธีการแช่ จะต้องทราบถึงเรื่องปริมาตรน้ำในบ่อที่รวมบ่อกรอง น้ำในอ่างพัก น้ำในท่อทั้งหมด เพราะถือเป็นสิ่งแวดล้อมเดียวกัน ซึ่งมีความสำคัญในการคำนวณปริมาณยาและสารเคมีที่จะใช้

อย่างไรก็ตาม ความถูกต้องในเรื่องของน้ำหนักปลาหรือปริมาตรน้ำอาจมีความคลาดเคลื่อนที่สามารถยอมรับได้ 10%แต่ความถูกต้องเกี่ยวกับปริมาณยาต้องใช้หน่วยเป็นกรัมหรือมิลลิกรัม โดยการชั่งยาหรือตวงสารเคมีในรูปแบบช้อนโต๊ะหรือกระปุก อาจทำให้เกิดความผิดพลาดได้ง่าย ซึ่งจะนำไปสู่การสูญเสียต่อมาได้

**หมายเหตุ:** ไม่ควรใช้ยาหรือสารเคมีที่ไม่มีรายละเอียดเกี่ยวกับชนิด ส่วนผสม และความเข้มข้นที่แน่นอน

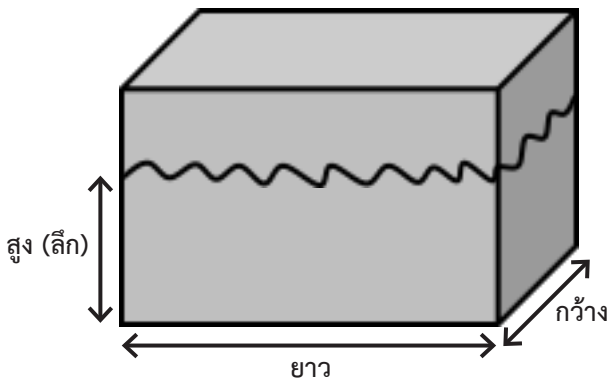
## ความรู้พื้นฐานที่ต้องใช้

ความรู้พื้นฐานเรื่องการคำนวณปริมาตร การเทียบบัญญัติไตรยางศ์ และหน่วยวัดแบบต่างๆ ที่ควรทราบ โดยขอยกตัวอย่างการคำนวณที่พบเจอบ่อยมาสรุปได้ดังนี้

**1. การคำนวณปริมาตร**

1.1 <u>บ่อรูปสี่เหลี่ยม</u> (รูปที่ 2)

สูตร กว้าง x ยาว x สูง, วัดเป็นหน่วยเมตร หรือเซนติเมตร




**รูปที่ 2** บ่อสี่เหลี่ยม

**ตัวอย่างที่ 1:** ตู้ที่มีขนาด กว้าง 30 ยาว 50 สูงน้ำ 40 เซนติเมตร
ดังนั้นปริมาตรน้ำ คือ (30 x 50 x 40) / 1000 = 60 ลิตร

**ตัวอย่างที่ 2:** บ่อที่มีขนาด กว้าง 3.5 ยาว 5 ลึก 2 เมตร
ดังนั้นปริมาตรน้ำ คือ 3.5 x 5 x 2 = 35 ลูกบาศก์เมตร หรือ 35 ตัน

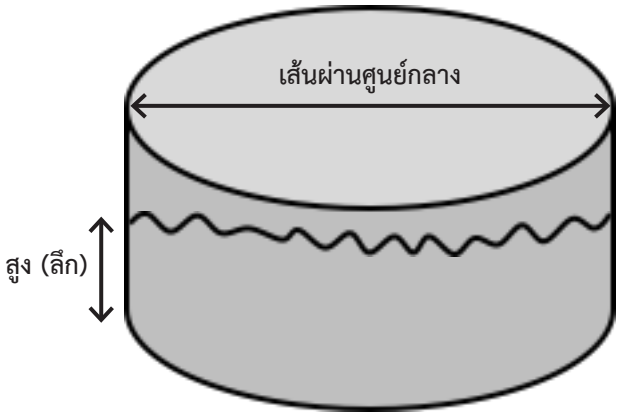
(น้ำที่มีปริมาตร 1 ลูกบาศก์เมตร มีน้ำหนัก 1,000 กิโลกรัม หรือ 1,000 ลิตร หรือ 1 ตัน)

1.2 <u>บ่อรูปวงกลม</u> (รูปที่ 3)

สูตร $\pi$ x $R^2$ หรือ x R x R x ความลึกหรือสูง, วัดหน่วยเป็นเมตรหรือเซนติเมตร

เมื่อ $\pi$ เป็นค่าเฉพาะมีค่าประมาณ 3.14

R เป็นค่ารัศมี มีค่าครึ่งหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางวงกลม




**รูปที่ 3** บ่อวงกลม

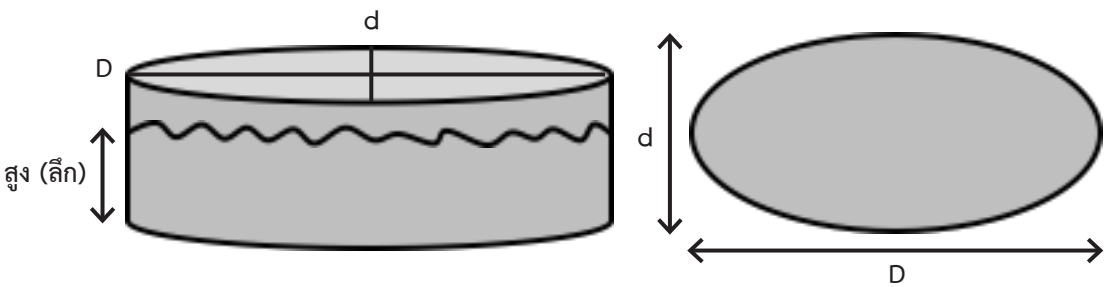
**ตัวอย่างที่ 3:** บ่อรูปวงกลมที่มีความกว้าง 4 เมตร ใส่น้ำลึก 80 เซนติเมตร

ความกว้างของบ่อ 4 เมตร คือ เส้นผ่านศูนย์กลางนั่นเอง โดยครึ่งหนึ่งของเส้นผ่าศูนย์กลางคือรัศมี มีค่าเท่ากับ 2 เมตร

ปริมาตรของบ่อนี้เท่ากับ 3.14 x 2 x 2 x 0.8 = 10.048 ลูกบาศก์เมตร (10.048 ตัน) เทียบได้เป็น 10,048 ลิตร เป็นต้น

1.3 <u>บ่อรูปวงรี</u> (รูปที่ 4)

สูตร ¼ x $\pi$ ความกว้างของด้านที่ยาว (D) x ความกว้างของด้านที่สั้น (d) x ความลึก (สูง)




**รูปที่ 4** บ่อวงรี

**ตัวอย่างที่ 4:** บ่อรูปทรงวงรีมีความกว้างของด้านที่ยาว (D) 7 เมตร ความกว้างด้านที่สั้น (d) 3.5 เมตร และน้ำลึก 1.5 เมตร

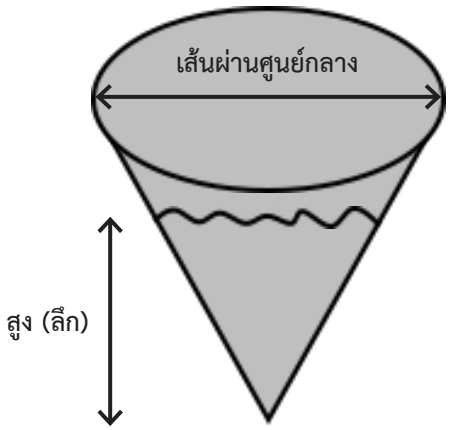
ปริมาตรของน้ำในบ่อทรงวงรี = ¼ x $\pi$ x 7 x 3.5 x 1.5

= ¼ x 3.14 x 7 x 3.5 x 1.5

= 28.849 ลูกบาศก์เมตร

1.4 บ่อรูปกรวย (รูปที่ 5) ใช้บ่อยในการคำนวณส่วนก้นของช่องกรองแต่ละช่อง

สูตร = ⅓ x $\pi$ x R x R x ความลึก




**รูปที่ 5** บ่อรูปกรวย

**ตัวอย่างที่ 5:** บ่อที่มีรูปร่างเป็นวงกลม ก้นสอบ หรือ ทรงกรวย กว้าง 3 เมตร น้ำลึก 90 เซนติเมตร

ปริมาตรของน้ำในบ่อทรงกลมก้นทรงกรวย = ⅓ x $\pi$ x 1.5 x 1.5 x 0.9

= ⅓ x 3.14 x 1.5 x 1.5 x 0.9

= 2.119 ลูกบาศก์เมตร

**2. การเปรียบเทียบหน่วยความจุและน้ำหนักต่างๆ**

การคำนวณที่อ้างอิงน้ำสามารถคิดได้จาก น้ำมีความหนาแน่นเท่ากับ 1 กิโลกรัมต่อลิตร หรือ 1 ตันต่อลูกบาศก์เมตร ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยใช้น้ำหนักและปริมาตรของน้ำเป็นตัวอย่าง

**ตารางที่ 1** แสดงน้ำหนักและปริมาตรของน้ำ

| น้ำหนัก | ปริมาตร |
|---|---|
| 1 ตัน = 1,000 กิโลกรัม | 1 ลูกบาศก์เมตร = 1,000 ลิตร |
| 1 กิโลกรัม = 1,000 กรัม | 1 ลิตร = 1,000 มิลลิลิตร<br>= 1,000 ลูกบาศก์เซนติเมตร |
| 1 กรัม = 1,000 มิลลิกรัม | |
| 1 มิลลิกรัม = 1,000 ไมโครกรัม | |
| 1 ไมโครกรัม = 1,000 พิโครกรัม | |
| 1 พิโครกรัม = 1,000 นาโนกรัม | |

ส่วนตัวอย่างการเปรียบเทียบน้ำหนักจากหน่วยอื่น เช่น

| | | |
|---|---|---|
| น้ำหนัก | 1 กิโลกรัม | = 2.2 ปอนด์ |
| | 1 ปอนด์ | = 454 กรัม |
| ปริมาตร | 1 แกลอน (อังกฤษ) | = 4.55 ลิตร |
| | 1 แกลอน (อเมริกา) | = 3.79 ลิตร |

สำหรับหน่วยวัดที่ในครัวเรือนที่สามารถใช้เปรียบเทียบน้ำหนัก เช่น

| | | |
|---|---|---|
| 1 ช้อนโต๊ะ | = 3 ช้อนชา | |
| 1 ช้อนโต๊ะ | = 15 มิลลิลิตร | = 15 กรัม |
| 1 ช้อนชา | = 5 มิลลิลิตร | = 5 กรัม |

**หมายเหตุ:** หน่วยช้อนชา และช้อนโต๊ะ ในที่นี้ไม่ใช่ช้อนที่ใช้สำหรับชงกาแฟหรือชา หรือช้อนรับประทานอาหาร โดยปริมาตรของช้อนเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับขนาดของช้อน เช่นช้อนชาที่ใช้สำหรับชงกาแฟ จะมีปริมาตรโดยประมาณ 3 มิลลิลิตร ดังนั้น ควรใช้ช้อนตวงมาตรฐานที่สำหรับใช้ตวงสารโดยเฉพาะ เช่น ช้อนตวงมาตรฐานที่ใช้สำหรับทำอาหาร (รูปที่ 6)

**รูปที่ 6** ช้อนตวงมาตรฐานสำหรับอาหาร

### 3. การคำนวณความเข้มข้นของสาร

ความเข้มข้น คือการวัดปริมาณของสารที่เป็นตัวละลายซึ่งผสมอยู่ในสารละลายอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น

3.1 <u>ร้อยละ (%)</u>

- ร้อยละโดยมวล (w/w) คือ มวลหรือน้ำหนักของตัวละลายที่ละลายในสาร 100 หน่วยมวล เช่น 10% คือยาเหลือง 10 กรัม ในสารละลายเกลือ 100 กรัม
- ร้อยละโดยปริมาตร (v/v) คือ ปริมาตรของตัวละลายที่ละลายในสารละลาย 100 มิลลิลิตร เช่น 10% คือ ฟอร์มาลิน 10 มิลลิลิตร ในสารละลาย 100 มิลลิลิตร
- ร้อยละโดยมวลต่อปริมาตร (w/v) คือ มวลหรือน้ำหนักของตัวละลายที่ละลายในสารละลาย 100 หน่วยปริมาตร เช่น มาลาไคท์กรีน 10% คือ มาลาไคท์กรีน 10 กรัม ในสารละลาย 100 มิลลิลิตร

3.2 ส่วนในพันส่วน (part per thousand: ppt) คือ หน่วยที่บอกมวลของตัวละลายที่มีปริมาณน้อย ละลายในสารละลาย หรือตัวทำละลาย 1 พันส่วน เช่น

- เกลือ 15 กิโลกรัม ต่อน้ำ 1 ลูกบาศก์เมตร (ตัน) เทียบเท่ากับเกลือ 15 กิโลกรัม ในน้ำ 1,000 กิโลกรัม นั้นคือ 15 ppt หรือ 1.5 กิโลกรัม ในน้ำ 100 กิโลกรัม หรือเท่ากับ 1.5%

3.3 ส่วนในล้านส่วน (part per million: ppm) คือ หน่วยที่บอกมวลของตัวละลายที่มีปริมาณน้อยมาก ละลายในสารละลายหรือตัวทำละลาย 1 ล้านส่วน เช่น

- ด่างทับทิม 3 ส่วนในล้านส่วน (ppm) คือ 3 กรัม ในน้ำ 1,000,000 กรัม เทียบเท่ากับ ด่างทับทิม 3 กรัม ในน้ำ 1,000 กิโลกรัม หรือ 3 กรัมต่อน้ำ 1 ตัน หรือลูกบาศก์เมตร
- ฟอร์มาลิน 25 ส่วนในล้านส่วน (ppm) 3 กรัม ในน้ำ 1,000,000 กรัม เทียบเท่ากับ ฟอร์มาลิน 25 มิลลิลิตร ในน้ำ 1,000 กิโลกรัม หรือ 25 มิลลิลิตรต่อน้ำ 1 ตัน หรือลูกบาศก์เมตร

**ข้อสังเกต:** ส่วนในล้านส่วน (ppm) คือ จำนวน กรัม หรือ มิลลิลิตร หรือ ซี.ซี. ในน้ำ 1 ลูกบาศก์เมตร หรือ ตัน
ส่วนในพันส่วน (ppt) คือ จำนวน กิโลกรัม หรือ ลิตร ในน้ำ 1 ลูกบาศก์เมตร หรือ ตัน

การใช้สารเคมีและยาควรใช้ให้ถูกต้องตามความจำเป็นอย่างสมเหตุสมผล วิธีการใช้ที่ถูกต้องก็เป็นสิ่งจำเป็นที่ควรคำนึงถึง เนื่องจากความเข้มข้นที่ถูกต้องนำไปสู่ความสำเร็จในการรักษาและลดภาวะเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยา การเก็บรักษาสารเคมี และยาที่ถูกวิธีก็เป็นอีกสิ่งหนึ่งที่ควรจะต้องให้ความสนใจ การติดฉลากอย่างชัดเจน และเก็บในที่เหมาะสมห่างไกลจากมือเด็ก และผู้ไม่เกี่ยวข้อง รวมทั้งเครื่องมือที่ช่วยในการชั่ง ตวง วัด ที่ถูกต้องเหมาะสมกับสารเคมีหรือยา ซึ่งควรมีการเรียนรู้คุณสมบัติและข้อจำกัดของสารแต่ละชนิดก่อนการใช้งานจึงเป็นเรื่องที่จำเป็น

## ยาและสารเคมี

นิยามของ “ยา” คือวัตถุหรือสารเคมีที่ซับซ้อน ผ่านการทดลองหลายครั้งเพื่อเพิ่มความปลอดภัยของการออกฤทธิ์ต่อร่างกาย ลดความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้น ทำให้มีผลในการป้องกันโรค ส่งเสริมสุขภาพ บำบัดบรรเทา รักษาโรค วินิจฉัยโรค ส่วน “สารเคมี” คือ ธาตุ หรือสารประกอบที่มีอยู่ตามธรรมชาติ หรือที่เกิดจากกระบวนการผลิต ใช้เพื่อประโยชน์ในด้านต่างๆ เช่น อุตสาหกรรม การเกษตรกรรม เช่น การเลี้ยงสัตว์ พบว่ายาหรือสารเคมีส่วนมากจะถูกผลิตขึ้นมาเพื่อใช้ในสัตว์บก และมนุษย์ ในส่วนของสัตว์น้ำนั้นยังค่อนข้างมีความจำกัดทั้งชนิดและปริมาณการใช้ รวมถึงรูปแบบวิธีการให้ยาหรือสารเคมี

การระบุปริมาณยาส่วนใหญ่มักจะใช้หน่วยเป็น มิลลิกรัม หรือมิลลิลิตร หรือ ลูกบาศก์เซนติเมตร ต่อน้ำหนักสัตว์ 1 กิโลกรัม การใช้ยาที่น้อยเกินไป จะส่งผลทำให้ยาขาดประสิทธิภาพในการต่อต้านโรค นำไปสู่การส่งเสริมการเกิดการดื้อยาขึ้น การใช้ยาที่มากเกินไป หรือบ่อยเกินไปก็ส่งผลต่อการทำงานของตับและไตที่ต้องทำงานมากเกินกำลัง และมีการสะสมสารตกค้างมากขึ้น ดังนั้นการเลือกใช้ยาที่ถูกต้องเหมาะสม จึงเป็นสิ่งที่ผู้เลี้ยงปลาควรทำความเข้าใจ

ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) คือ ยาใดที่ได้มาจากสารที่ผลิตโดยจุลชีพ หรือสารกึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic) ที่มีลักษณะคล้ายสารจากธรรมชาติ โดยมีฤทธิ์ฆ่าหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพชนิดอื่นได้ ส่วนยาต้านจุลชีพ (antimicrobial drugs) หมายถึงยาที่มีฤทธิ์ทำลาย หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ ได้แก่ ไวรัส แบคทีเรีย ริกเกตเซีย เชื้อรา ปรสิต และโปรโตซัว ซึ่งมีทั้งสารสังเคราะห์ และสารที่ได้มาจากธรรมชาติ ดังนั้น ยาปฏิชีวนะจึงเป็นยาต้านจุลชีพชนิดหนึ่ง โดยเมื่อนำยาต้านจุลชีพมาใช้ระยะเวลาหนึ่ง จะมีการพัฒนาต่อยอดเพื่อลดผลข้างเคียง และเพิ่มประสิทธิภาพ อีกทั้งแก้ปัญหาการดื้อยาของจุลชีพที่ใช้รักษา จึงต้องมีการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ขึ้นมาเรื่อยๆ โดยมีการแบ่งชนิดยาต้านจุลชีพออกเป็นกลุ่มๆ (ตามเนื้อหาบทที่ 2)

**ข้อควรระวังจากการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลานาน และบ่อยครั้งในปลา**

1. เชื้อโรคมีพัฒนาการต่อต้านยาต้านจุลชีพส่งผลให้เกิดภาวะดื้อยา (เชื้อดื้อยา)
2. เกิดการกดภูมิคุ้มกันต้านทานโรคที่มีตามธรรมชาติ ทำให้ปลาอ่อนแอ ไม่สามารถต้านทานเชื้อโรคได้ด้วยภูมิคุ้มกันของตัวเอง
3. เกิดการทำลายจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ ซึ่งอาศัยอยู่ในทางเดินอาหาร ส่งผลให้การสร้างและ/หรือการดูดซึมวิตามินบางกลุ่มสูญเสียไป เช่น วิตามินเค เป็นต้น
4. ได้รับผลอันไม่พึงประสงค์ หรือผลข้างเคียงของการใช้ยา

**ตารางที่ 2** กลุ่มยาต้านจุลชีพที่สามารถใช้ได้ในการผลิตสัตว์น้ำ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) กระทรวงสาธารณสุข)

| ตำรับยาเดี่ยว | ตำรับยาผสม |
|---|---|
| อม็อกซิลลิน (amoxicillin) | Sulfadiazine + trimethoprim |
| เอนโรฟล็อกซาซิน (enrofloxcacin) เฉพาะในปลา | Sulfadimethoxine sodium + trimethoprim |
| อ็อกซีเตตร้าซัยคลิน (oxytetracycline) | Sulfadimethoxine sodium + ormethoprim |
| ซาราฟล็อกซาซิน (sarafloxacin) | Sulfamonomethoxine + trimethoprim |
| ออกโซลินิก แอซิค (oxolinic acid) | Sulfadimidine + trimethoprim |
| โททาโซริว (toltrazuril) | |
| ซัลฟาโมโนเมทโทซิน โซเดียม (sulfamonomethoxine sodium) | |

ที่มา: https://www.fisheries.go.th/thacert/index.php/knowledge/76-drug-animal

## การใช้ยาต้านจุลชีพและสารเคมีเพื่อรักษาโรค

การใช้ยาหรือสารเคมีอาจแยกแยะตามวัตถุประสงค์การใช้งานได้หรือวิธีการใช้ การใช้งานแต่ละวิธีต่างกันและให้ผลที่ต่างกัน ดังต่อไปนี้

### 1. <u>การใช้ยาและสารเคมีโดยวิธีการแช่</u>

**วัตถุประสงค์:** เพื่อกำจัดแบคทีเรีย ปรสิต หรือเชื้อราที่อยู่ในน้ำ และเกาะอาศัยอยู่ที่ผิวภายนอกตัวปลา นิยมใช้วิธีนี้ในการกำจัดปรสิต และโปรโตซัว มากกว่าใช้เพื่อกำจัดแบคทีเรีย ผลที่ได้เป็นวงกว้างกระทบกับสิ่งมีชีวิตทุกชนิดในน้ำ เว้นแต่กลุ่มปรสิตที่มีเกราะป้องกันตัว วิธีนี้เหมาะสมกับการใช้รักษาปลาจำนวนมากในครั้งเดียว

**ลักษณะอ่างกักโรคหรืออ่างพยาบาลที่ดี:** ไม่ทำให้ปลาเครียด และสามารถดูแลรักษาคุณภาพน้ำได้ดี มีขนาดใหญ่มากพอ เช่นมีความกว้างไม่น้อยกว่า 3-5 เท่าของความยาวปลา และมีความลึกที่ใส่น้ำได้มากกว่าความยาวปลา (ไม่น้อยกว่า 50 เซนติเมตร) และมีตาข่ายปิดฝาป้องกันการกระโดดเป็นอย่างดี มีการเติมอากาศที่มากเพียงพอ หลีกเลี่ยงสถานที่ที่มีแสง เสียง และฝุ่นมาก

**วิธีการ:** การแช่ยาเหมาะกับการใช้ยาต้านจุลชีพ หรือสารเคมีที่ต้องเปลี่ยนถ่ายน้ำออกเพื่อขจัดสารเคมีออกไปทั้งนี้ การแช่ยายังแบ่งออกได้อีกเป็น 3 แบบ ตามความเข้มข้นของยาหรือสารเคมีที่ใช้ ซึ่งความเหมาะสม และความเสี่ยงของการใช้ในแต่ละกรณีแตกต่างกัน

1.1. แช่แบบจุ่ม (dip) ใช้ยาหรือสารเคมีที่มีความเข้มข้นสูงในเวลาสั้น เช่น ไม่กี่นาที

1.2. แช่แบบอาบ (bath) ใช้ยาหรือสารเคมีที่มีความเข้มข้นน้อยกว่าแบบจุ่ม ในเวลาที่นานขึ้น เช่น 1-2 ชั่วโมง

1.3. แช่ตลอด (prolonged bath) ใช้ยาหรือสารเคมีปริมาณน้อยลง มักแช่เป็นเวลา 1 วันหรือมากกว่า

**ข้อจำกัด:**

- สารเคมีบางชนิดต้องการออกซิเจนในน้ำเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาเคมี เช่น ฟอร์มาลิน ด่างทับทิม จำเป็นต้องเพิ่มหรือเติมอากาศให้เพียงพอ
- สารเคมีบางชนิดจะเพิ่มความเป็นพิษได้ในน้ำที่มีค่าความเป็นกรดและด่าง หรือระดับความกระด้าง และสารเคมีบางชนิดจะเสื่อมสภาพในน้ำที่มีค่าความเป็นกรดและด่าง หรือระดับความกระด้าง เช่น ดิพเทอเร็กซ์ ซึ่งเป็นยาฆ่าแมลง หรือกำจัดปรสิตในปลา เป็นต้น ดังนั้นการใช้ยาหรือสารเคมีแต่ละชนิดจึงต้องพิจารณาในรายละเอียดของสารแต่ละอย่างประกอบการใช้ ไม่สามารถนำสัดส่วนเดียวกันใช้ได้กับทุกบ่อ
- สารเคมีหลายชนิดทำปฏิกิริยาเคมีกันเอง บางกรณีทำให้ประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น บางกรณีทำให้เกิดความเป็นพิษร้ายแรง จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้สารเคมีมากกว่า 1 ชนิดพร้อมกัน เว้นแต่ว่าทราบผลการออกฤทธิ์ที่ส่งเสริมผลซึ่งกันและกันอย่างแน่นอน

- ยาหรือสารเคมีหลายชนิดทำลายแบคทีเรียในระบบกรองได้ ดังนั้นควรคำนึงถึงระบบการบำบัดน้ำภายในบ่อปลาด้วย
- ยาหรือสารเคมีบางชนิดไม่เสื่อมหรือสูญหายออกไปจากบ่อ เช่น ทองแดง (copper) เกลือ หรือไอโอดีน เป็นต้น ดังนั้นการใช้ยาเหล่านี้จึงต้องคำนวณปริมาณที่เหมาะสม
- การใช้ยาหรือสารเคมีในบ่อนั้นต้องใช้ปริมาณที่มากกว่าการฉีด จึงทำให้เกิดความสิ้นเปลืองการใช้ยาเป็นจำนวนมาก และเมื่อเกิดข้อผิดพลาดจากการใช้ยาหรือสารเคมีจะแก้ไขได้ยาก นอกจากต้องทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำทิ้งเท่านั้น

**หมายเหตุ:** การเปลี่ยนถ่ายน้ำภายหลังการใช้ยาหรือสารเคมีเป็นสิ่งจำเป็น

2. <u>การใช้ยาและสารเคมีเฉพาะที่ภายนอก</u>

**วัตถุประสงค์:** มักใช้กับการทำแผล ล้างแผล หรือใส่ยาเฉพาะที่ เช่น การใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ล้างแผล การใช้ด่างทับทิมกับหนอนสมอ การใช้โพวิโดนไอโอดีนกับแผลสด เป็นต้น

ข้อ**จำกัด:** เป็นวิธีที่ใช้ได้กับการรักษาเฉพาะที่เท่านั้น

3. <u>การใช้ยาและสารเคมีโดยการผสมในอาหาร</u>

**วัตถุประสงค์:** เพื่อให้ยาหรือสารเคมีที่สามารถดูดซึมผ่านระบบการย่อยอาหาร จึงเหมาะกับยาบางกลุ่มที่มีคุณสมบัติสามารถดูดซึมได้ทางเดินอาหาร และสามารถใช้กับการรักษาปลาจำนวนมาก เช่น การอนุบาลลูกปลา หรือ ปลาที่อยู่ในบ่อ

**วิธีการ:** การให้ยาผสมในอาหารสามารถทำได้ 2 วิธี

3.1 บดยาให้เป็นผงละลายน้ำ และนำไปคลุกเม็ดอาหาร ให้ยาเคลือบเม็ดอาหาร และซึมเข้าไปในเม็ดอาหารด้วย นำไปผึ่งลมให้แห้ง แล้วเคลือบผิวอีกชั้นหนึ่งด้วยน้ำมันตับปลา หรือไคโตซาน เพื่อให้ยาคงอยู่ในอาหารได้เมื่ออยู่ในน้ำเป็นระยะเวลาหนึ่ง

3.2 บดยาให้เป็นผงแล้วคลุกเคล้าในอาหารปั้น แล้วนำไปให้ปลากิน

**ข้อจำกัด:**

- วิธีนี้ใช้ได้กับปลาที่ยังกินอาหารได้ ในทางปฏิบัติปลาป่วยมักไม่กินอาหาร การผสมยาในอาหารจึงเหมาะกับการรักษาปลาที่ยังไม่มีอาการป่วยมาก
- ไม่สามารถควบคุมปริมาณยาต่อปลาได้ ปลาบางตัวอาจได้รับยามากเกินไปหรือน้อยเกินไป
- ยาบางส่วนละลายน้ำออกไปก่อนที่ปลากินอาหาร ยาที่มีความเข้มข้นต่ำๆ นี้อาจจะทำให้เกิดการสร้างภูมิต้านทานยาให้กับแบคทีเรีย ทำให้เกิดการดื้อหรือต่อต้านยาต่อไปได้ในอนาคต

**หมายเหตุ:** วิธีนี้ใช้รักษาปลาได้เป็นกลุ่มหรือครั้งละหลายตัวในคราวเดียว และการใช้สารเคลือบเพื่อให้ยาและอาหารคงสภาพเมื่ออยู่ในน้ำระยะเวลาหนึ่งจึงเป็นทางออกสำหรับการให้ยาผสมอาหารกับปลา สารเคลือบมีอยู่หลายชนิด เช่น น้ำมันตับปลา ไคโตซาน น้ำผึ้ง เป็นต้น

4. <u>การบริหารยาโดยการฉีด</u>

**วัตถุประสงค์:** เพื่อการรักษาแบบเฉพาะตัวที่ให้ผลได้รวดเร็ว และควบคุมได้มากที่สุด และลดความเครียดจากการจับปลาขึ้นมาอยู่ในอ่างพยาบาล

**วิธีการ:** คือการให้ยาโดยตรงต่อตัวปลาด้วยการฉีดเข้าไปยังกล้ามเนื้อบริเวณหลังหรือฉีดเข้าช่องท้องของปลา มีผลดีคือปลาได้ยาและนำยาไปใช้ได้โดยตรง และสามารถควบคุมปริมาณยาที่ถูกต้องได้แน่นอน แต่ต้องใช้เวลาในการดูดซึมก่อนแพร่กระจายไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย หน่วยของการให้ยาคือปริมาณยาต่อน้ำหนักของปลา

**ข้อจำกัด:**

- จำเป็นต้องมีความรู้ความชำนาญ
- การฉีดยาที่ไม่ถูกวิธี จะทำให้เกิดความเสียหายทางกายภาพแก่ปลาที่ป่วย และอาจเป็นวิธีที่ทำให้เกิดการอักเสบ ติดเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นได้
- ชนิดของตัวยาให้เลือกใช้ไม่ค่อยมีมาก

| ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในสัตว์น้ำ | | |
|---|---|---|
| **ยาต้านจุลชีพ** | **ปริมาณยาที่ใช้ (dosage)** | **หมายเหตุ** |
| Amikacin | • 5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม IM ทุก 12 ชั่วโมง<br>• 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IM ทุก 72 ชั่วโมง 3 ครั้ง | |
| Amoxicillin | • 40-80 มิลลิลิตร/กิโลกรัมอาหาร/วัน นาน 10 วัน<br>• 25 มิลลิลิตร/กิโลกรัมอาหาร ทุก 12 ชั่วโมง | ไม่นิยมใช้ในสัตว์น้ำ เนื่องจากในสัตว์น้ำมีแบคทีเรียแกรมบวกที่ก่อโรคน้อย |
| Ampicillin | • 50-80 มิลลิลิตร/กิโลกรัมอาหาร/วัน นาน 10 วัน<br>• 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IM ทุก 24 ชั่วโมง | ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาเมื่อใช้ในรูปแบบการแช่จุ่มหรือผสมน้ำ ไม่นิยมใช้ เนื่องจากในสัตว์น้ำมีแบคทีเรียแกรมบวกที่ก่อโรคน้อย |
| Chloramphenicol | | เป็นยาที่ห้ามใช้ในสัตว์บริโภค |
| Enrofloxacin | • 2.5-5.0 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 5 ชั่วโมง ทุก 24 ชั่วโมง 5-7 วัน<br>• 0.1% อาหาร 10-14 วัน<br>• 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO, IM, IP ทุก 24 ชั่วโมง<br>• 5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO ทุก 24 ชั่วโมง 10-14 วัน<br>• 5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO ทุก 24 ชั่วโมง<br>• 5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IM, IP ทุก 48 ชั่วโมง 7 ครั้ง<br>• 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IP ทุก 96 ชั่วโมง 4 ครั้ง | • ควรเปลี่ยนน้ำ 50-70% ระหว่างการรักษา<br>• มีผลต่อต้านเชื้อ *Vibrio* spp. ในปลา rainbow trout<br><br>ยากลุ่ม quinolones มีผลต่อต้านเชื้อ *Aeromonas salmonicida* และรักษา aquarium fish |

| ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในสัตว์น้ำ | | |
|---|---|---|
| **ยาต้านจุลชีพ** | **ปริมาณยาที่ใช้ (dosage)** | **หมายเหตุ** |
| Erythromycin | • 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IM ทุก 24 ชั่วโมง นาน 7-10 วัน<br>• 50-100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO ทุก 24 ชั่วโมง นาน 10 วัน | สำหรับรักษาเชื้อแบคทีเรียในไตของปลาแซลมอล โดยจะลดอัตราการตายในตัวเต็มวัย ลดอาการในตัวอ่อนวัย และลดการติดเชื้อในไข่ปลา นอกจากนี้ยังรักษา streptococcosis ได้<br><u>ข้อควรระวัง</u><br>• ถ้าได้รับยานานๆ อาจมีปัญหากับไตได้<br>• ไม่แนะนำให้ใช้ในรูปแบบแช่นานๆ เนื่องจากเป็นพิษกับกลุ่มแบคทีเรีย (nitrifying bacteria) ที่อยู่ในระบบกรองชีวภาพของตู้ปลา |
| Flumequine | • 50 มิลลิกรัม/ลิตรแช่นาน 3 ชั่วโมง<br>• 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO ทุก 24 ชั่วโมง 10-14 วัน<br>• 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IM, IP | • รักษา furunculosis<br>• มีผลกับแบคทีเรียแกรมลบ ที่น้ำ pH 6.8-7.2 ซึ่งดูดซึมได้น้อยในน้ำกระด้าง และควรเพิ่ม dose สำหรับปลาทะเล<br>• ระดับของยาจะสูง ถ้าให้ทาง IM เป็นเวลานาน |
| Gentamicin | • 0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม<br>• 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 6 วัน, IM<br>• 1.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 33 ชั่วโมง, IM<br>• 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IM<br>• 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IM ทุก 72 ชั่วโมง | การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ<br><u>ข้อควรระวัง</u> ไม่ดูดซึมในทางเดินอาหาร และเป็นพิษกับไต |
| Kanamycin sulphate | • 50-100 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 5 ชั่วโมง ทุก 72 ชั่วโมง 3 ครั้ง<br>• 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง ผสมอาหาร<br>• 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม IP ทุก 3 วัน 14 วัน | • ควรเปลี่ยนน้ำ 50-75% ระหว่างการรักษา<br><u>ข้อควรระวัง</u> เป็นพิษสำหรับปลาบางชนิด |
| Neomycin | • 66 มิลลิกรัม/ลิตร ทุก 3 วัน นาน 3 ครั้ง | ไม่แนะนำให้ใช้ในรูปแบบแช่นานๆ เนื่องจากเป็นพิษกับกลุ่มแบคทีเรีย (nitrifying bacteria) ที่อยู่ในระบบกรองชีวภาพของตู้ปลา |

| ยาต้านจุลชีพที่ใช้ในสัตว์น้ำ | | |
|---|---|---|
| **ยาต้านจุลชีพ** | **ปริมาณยาที่ใช้ (dosage)** | **หมายเหตุ** |
| Oxolinic acid | • 25 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 15 นาที ทุก 12 ชั่วโมง นาน 3 วัน<br>• 1 มิลลิกรัม/ลิตร 24 ชั่วโมง<br>• 5-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO ทุก 24 ชั่วโมง<br>• 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง PO<br>• 25-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง PO | การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ถ้าความเป็นกรดด่างของน้ำ < 6.9 จะดูดซึมได้ดี<br><br>ยากลุ่ม quinolones มีผลกับแบคทีเรียแกรมลบ ดูดซึมได้น้อยในน้ำกระด้าง |
| Oxytetracycline | • 10-50 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 1 ชั่วโมง<br>• 10-100 มิลลิกรัม/ลิตร<br>• 20-50 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 5-24 ชั่วโมง ทุก 24 ชั่วโมง 5-7 วัน | รักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย<br><u>ข้อควรระวัง</u> ถ้าน้ำกระด้างจะใช้ความเข้มข้นที่สูง และยาจะถูกทำลายได้เมื่อถูกแสง |
| Sulfadimethoxine/ ormetoprim | • 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO 5 วัน | |
| Trimethoprim/ sulfa | • 20 มิลลิกรัม/ลิตร แช่นาน 5-12 ชั่วโมง ทุก 24 ชั่วโมง 5-7 วัน<br>• 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม PO ทุก 24 10-14 วัน | ควรเปลี่ยนน้ำ 50-75% ระหว่างการรักษา |

| สารเคมีที่นิยมใช้ในสัตว์น้ำ | | |
|---|---|---|
| **สารเคมี** | **ปริมาณยาที่ใช้ (dosage)** | **หมายเหตุ** |
| Acetic acid, glacial | • 2 มิลลิลิตร/ลิตร จุ่ม 30-45 วินาที | ใช้รักษาโรคพยาธิตัวแบน พยาธิภายนอกและสัตว์ในกลุ่มครัสเตเชียน |
| Copper sulfate | • 100 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 4-5 นาที<br>• 0.25-1.0 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 24-48 ชั่วโมง<br>• 0.2 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 14-21 วัน | ใช้รักษาโรคพยาธิตัวแบน โปรโตซัว พยาธิภายนอกในสัตว์ทะเล<br>ความเป็นพิษที่พบได้จากยานี้คือ เหงือกถูกทำลายและสามารถกดภูมิคุ้มกันได้ |
| Difluorobenzuron | • 0.01 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ทุก 48 ชั่วโมง ทุก 6 วัน จำนวน 3 ครั้ง | ใช้รักษาโรคพยาธิภายนอกและสัตว์ในกลุ่มครัสเตเชียน โดยไปยับยั้งการสร้างไคติน ต้องระมัดระวังการใช้เนื่องจากยาสามารถตกค้างอยู่ในน้ำได้ค่อนข้างนาน |
| Formalin (ความเข้มข้นที่ใช้คือ 100% formalin เท่ากับ 37% formaldehyde) | • 0.125-0.25 มิลลิลิตร/ลิตร แช่ 60 นาที ทำซ้ำทุก 24 ชั่วโมง จำนวน 2-3 ครั้ง<br>• 0.015-0.025 มิลลิลิตร/ลิตร<br>• 0.4 มิลลิลิตร/ลิตร แช่ 1 ชั่วโมง ทุก 3 วัน จำนวน 3 ครั้ง (น้ำอ่อน)<br>• 0.5 มิลลิลิตร/ลิตร แช่ 1 ชั่วโมง ทุก 3 วัน จำนวน 3 ครั้ง (น้ำกระด้าง)<br>• 2 มิลลิลิตร/ลิตร แช่ 1 ชั่วโมง ทุก 3 วัน จำนวน 3 ครั้ง (น้ำเค็ม) | ใช้รักษาโรคพยาธิใบไม้พยาธิภายนอก โปรโตซัวและสัตว์ในกลุ่มครัสเตเชียน<br><u>ข้อควรระวัง</u>: ยานี้เป็นสารก่อมะเร็ง และเมื่อยานี้เกิดตกตะกอนไม่ควรนำมาใช้ เพราะจะทำให้เกิดความเป็นพิษมากยิ่งขึ้น ปลาบางชนิดไวต่อยาชนิดนี้ดังนั้นต้องใช้อย่างระมัดระวัง เริ่มต้นจากปริมาณยาน้อยๆ ก่อน ความเป็นพิษจากยาเพิ่มมากขึ้นเมื่อใช้ยาในน้ำที่เป็นกรดอ่อนๆ และมีอุณหภูมิสูง เนื่องจากจะยิ่งทำให้ระดับออกซิเจนในน้ำลดต่ำลง เป็นพิษต่อสัตว์และพืชน้ำ เมื่อใช้กับน้ำที่มีความกระด้างมากขึ้นเช่นน้ำทะเล สามารถเพิ่มปริมาณยาได้ |
| Formalin (F) และ malachite green (M) ผสมร่วมกัน | • (F) 0.025 มิลลิลิตร/ลิตร/(M) 0.1 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ทุก 48 ชั่วโมง จำนวน 3 ครั้ง | เป็นสารผสมที่สังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อใช้รักษาโรคติดเชื้อโดยเฉพาะโรคจุดขาว ควรมีการเปลี่ยนถ่ายน้ำประมาณ 50% ทุกวันที่มีการรักษาด้วยสารนี้ |
| Hydrogen peroxide (3%) | • 17.5 มิลลิลิตร/ลิตร แช่ 4-10 นาที ครั้งเดียว | ใช้รักษาพยาธิภายนอกในสัตว์น้ำเค็ม ขณะใช้ควรมีการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิด อาจเกิดอันตรายขึ้นกับปลาขนาดเล็กหรือลูกปลาได้ |

| สารเคมีที่นิยมใช้ในสัตว์น้ำ | | |
|---|---|---|
| **สารเคมี** | **ปริมาณยาที่ใช้ (dosage)** | **หมายเหตุ** |
| Malachite green | • 100 มิลลิกรัม/ลิตร ทาบริเวณผิวหนัง<br>• 0.1 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ทุก 3 วัน จำนวน 3 ครั้ง<br>• 50-60 มิลลิกรัม/ลิตร จุ่ม 10-30 วินาที<br>• 1 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 30-60 นาที | ใช้รักษาโรคเชื้อรา โปรโตซัวและพยาธิภายนอกอื่นๆ<br><u>ข้อควรระวัง</u>: ยานี้อาจก่อให้เกิดความผิดปกติต่อการกลายพันธุ์ และความผิดปกติต่อตัวอ่อนได้ ความเป็นพิษเพิ่มขึ้นเมื่อใช้สารนี้ในน้ำที่เป็นกรดและมีอุณหภูมิสูง สามารถใช้ activated charcoal เพื่อลดปริมาณยาที่ตกค้าง |
| Methylene blue | • 1-3 มิลลิกรัม/ลิตร | ใช้รักษาโรคพยาธิภายนอกในสัตว์น้ำจืดได้ แต่ไม่ค่อยแนะนำให้ใช้เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำ |
| Potassium permanganate | • 1,000 มิลลิกรัม/ลิตร จุ่ม 10-40 วินาที<br>• 100 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 5-10 นาที<br>• 5 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ 30-60 นาที | ห้ามใช้ผสมกับฟอร์มาลิน<br>ใช้รักษาโรคโปรโตซัว พยาธิภายนอก และสัตว์ในกลุ่มครัสเตเชียน ในสัตว์น้ำจืด<br>ความเป็นพิษของยามีมากขึ้นเมื่อใช้ในน้ำที่มีความเป็นกรดด่างสูง |
| Sodium chloride | • 1-5 กรัม/ลิตร<br>• 10-30 กรัม/ลิตร แช่ 30 นาที<br>• 30-35 กรัม/ลิตร แช่ 4-5 นาที | ใช้ลดความเครียดปรับสมดุลแร่ธาตุในปลาน้ำจืด<br>ใช้รักษาโรคพยาธิใบไม้ พยาธิภายนอกและโปรโตซัวในสัตว์น้ำจืด |
| Dimethyl phosphonate | • 0.5 มิลลิกรัม/ลิตร แช่ทุก 10 วัน จำนวน 3 ครั้ง<br>• 0.25 มิลลิกรัม/ลิตร<br>• 0.5-1.0 มิลลิกรัม/ลิตร | เป็นสารกลุ่ม organophosphates มีความเป็นพิษต่อไต ซึ่งต้องใช้อย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน ลูกปลาต้องระวังเป็นพิเศษ<br>ในการใช้ยารักษาพยาธิภายนอกควรมีการเปลี่ยนถ่ายน้ำ 20-30%ทุกครั้ง |

## กรณีศึกษา

ให้นักศึกษาอ่านบทความ

**แบคทีเรียดื้อยาในปลานิลแดงที่เลี้ยงในกระชังบริเวณแม่น้ำปิงตอนบนของจังหวัดเชียงใหม่**
**Drug resistance of bacteria in cage-cultured red tilapia from the Upper Ping River, Chiangmai**

โดย ชนกันต์ จิตมนัส นิวุฒิ หวังชัย ธวัชชัย พริกทอง Tomoaki Itayama Zen Kawabata

ลิงก์ http://www.lib.ku.ac.th/KUCONF/2555/KC4904045.pdf

และให้ทำการอภิปรายดังนี้

1. ท่านจะแนะนำการจัดการปัญหาการตายของปลานิล โดยคำนึงถึงความเป็นไปได้ในการอยู่รอดของเกษตรกร การลดปัญหาการเกิดโรคของปลานิล ผลกระทบต่อผู้บริโภคและสภาพแวดล้อม
2. เส้นทางการส่งผ่านยีนดื้อยาจากปลานิลสู่มนุษย์และสิ่งแวดล้อม
3. แนวทางแก้ไขปัญหาในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Smith P. Antimicrobial resistance in aquaculture. *Rev Sci Tech*. 2008 Apr 1;27(1):243.
2. EC–European Commission. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products. Annex I: Requirements and analytical protocol, safety tests, pre-clinical and clinical for tests of veterinary medicinal products. Title II: Requirements for immunological veterinary medicinal products. Part. 2001;7.
3. Chuah LO, Effarizah ME, Goni AM, Rusul G. Antibiotic application and emergence of multiple antibiotic resistance (MAR) in global catfish aquaculture. *Curr Environ Health Rep*. 2016 Jun 1;3(2):118-27.
4. Watts JE, Schreier HJ, Lanska L, Hale MS. The rising tide of antimicrobial resistance in aquaculture: sources, sinks and solutions. Mar Drugs. 2017 Jun 1;15(6):158.
5. Holmström K, Gräslund S, Wahlström A, Poungshompoo S, Bengtsson BE, Kautsky N. Antibiotic use in shrimp farming and implications for environmental impacts and human health. *Int J Food Sci Technol*. 2003 Mar;38(3):255-66.
6. Burridge L, Weis JS, Cabello F, Pizarro J, Bostick K. Chemical use in salmon aquaculture: a review of current practices and possible environmental effects. *Aquaculture*. 2010 Aug 15;306(1-4):7-23.
7. Buschmann AH, Tomova A, López A, Maldonado MA, Henríquez LA, Ivanova L, Moy F, Godfrey HP, Cabello FC. Salmon aquaculture and antimicrobial resistance in the marine environment. *PLoS One*. 2012 Aug 8;7(8):e42724.
8. Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D, Andersson DI. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog.* 2011 Jul 21;7(7):e1002158.
9. Done HY, Halden RU. Reconnaissance of 47 antibiotics and associated microbial risks in seafood sold in the United States. *J Hazard Mater*. 2015 Jan 23;282:10-7.
10. Wang H, Ren L, Yu X, Hu J, Chen Y, He G, Jiang Q. Antibiotic residues in meat, milk and aquatic products in Shanghai and human exposure assessment. *Food Control*. 2017 Oct 1;80:217-25.
11. Pham DK, Chu J, Do NT, Brose F, Degand G, Delahaut P, De Pauw E, Douny C, Van Nguyen K, Vu TD, Scippo ML. Monitoring antibiotic use and residue in freshwater aquaculture for domestic use in Vietnam. *EcoHealth*. 2015 Sep 1;12(3):480-9.
12. Muziasari WI, Pärnänen K, Johnson TA, Lyra C, Karkman A, Stedtfeld RD, Tamminen M, Tiedje JM, Virta M. Aquaculture changes the profile of antibiotic resistance and mobile genetic element associated genes in Baltic Sea sediments. *FEMS Microbiol Ecol*. 2016 Apr 1;92(4).
13. Fingerman M. Recent Advances in Marine Biotechnology. Molecular Genetics of Marine Organisms. *CRC Press*; 2003 Jan 10; 10.

14. Gauthier DT. Bacterial zoonoses of fishes: a review and appraisal of evidence for linkages between fish and human infections. *Vet J*. 2015 Jan 1;203(1):27-35.
15. Haenen OL, Evans JJ, Berthe F. Bacterial infections from aquatic species: potential for and prevention of contact zoonoses. *Rev Sci Tech* (International Office of Epizootics). 2013 Aug; 32(2):497-507.
16. Dawood MA, Koshio S. Recent advances in the role of probiotics and prebiotics in carp aquaculture: a review. *Aquaculture*. 2016 Mar 1;454:243-51.
17. Sousa M, Torres C, Barros J, Somalo S, Igrejas G, Poeta P. Gilthead seabream (Sparus aurata) as carriers of SHV-12 and TEM-52 extended-spectrum beta-lactamases-containing Escherichia coli isolates. *Foodborne Pathog Dis*. 2011 Oct 1;8(10):1139-41.
18. Ryu SH, Park SG, Choi SM, Hwang YO, Ham HJ, Kim SU, Lee YK, Kim MS, Park GY, Kim KS, Chae YZ. Antimicrobial resistance and resistance genes in Escherichia coli strains isolated from commercial fish and seafood. *Int J Food Microbiol*. 2012 Jan 3;152(1-2):14-8.
19. Chiu TH, Kao LY, Chen ML. Antibiotic resistance and molecular typing of P hotobacterium damselae subsp. damselae, isolated from seafood. *J Appl Microbiol*. 2013 Apr;114(4):1184-92.
20. Kumar S, Lekshmi M, Parvathi A, Nayak BB, Varela MF. Antibiotic Resistance in Seafood Borne Pathogens. Food Borne Pathogens and Antibiotic Resistance. John Wiley & Sons. 2017 Jan 30.
21. Nhung NT, Cuong NV, Thwaites G, Carrique-Mas J. Antimicrobial usage and antimicrobial resistance in animal production in Southeast Asia: a review. *Antibiotics*. 2016 Nov 2;5(4):37.
22. Cabello FC, Godfrey HP, Tomova A, Ivanova L, Dölz H, Millanao A, Buschmann AH. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Appl Environ Microbiol*. 2013 Jul;15(7):1917-42.
23. Huerta B, Marti E, Gros M, López P, Pompêo M, Armengol J, Barceló D, Balcázar JL, Rodríguez-Mozaz S, Marcé R. Exploring the links between antibiotic occurrence, antibiotic resistance, and bacterial communities in water supply reservoirs. *Sci Total Environ*. 2013 Jul 1;456:161-70
24. Watts JEM, Schreier HJ, Lanska L, Hale MS. The Rising Tide of Antimicrobial Resistance in Aquaculture: Sources, Sinks and Solutions. Mar Drugs. 2017 Jun 1;15(6). pii: E158.

## แหล่งข้อมูลอื่นๆ

1. Fink-Gremmels J. Guild to veterinary antimicrobial therapy. 4th ed. The Netherlands; 2003.
2. Carpenter JW. Exotic Animal F ormulary. 3th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2005.
3. Noga EJ. Fish disease: diagnosis and treatment. 1st ed. St.louis: Mosby; 1996.
4. Wildgoose WH, BSAVA Manual of ornamental fish. 2nd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2001.
5. Stoskopf, M.K. Fish medicine. 1st ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1993.

# บทที่ 6
# เชื้อดื้อยาในสัตว์เศรษฐกิจ
# (Antimicrobial resistance in Livestock)

อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงรัถยาภรณ์ งั๊ะสมัน
อาจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงสินีนาถ เจียมทวีบุญ

## วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. มีรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับหลักการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เศรษฐกิจ
2. เข้าใจถึงสถานการณ์ของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์เศรษฐกิจ
3. เข้าใจถึงปัญหาและผลกระทบของยาต้านจุลชีพในสัตว์เศรษฐกิจ
4. นำหลักการสุขภาพหนึ่งเดียวมาประยุกต์ใช้ในเรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์เศรษฐกิจอย่างเหมาะสม

**ตัวอย่างการจัดการเรียนการสอน และการประเมินผล**

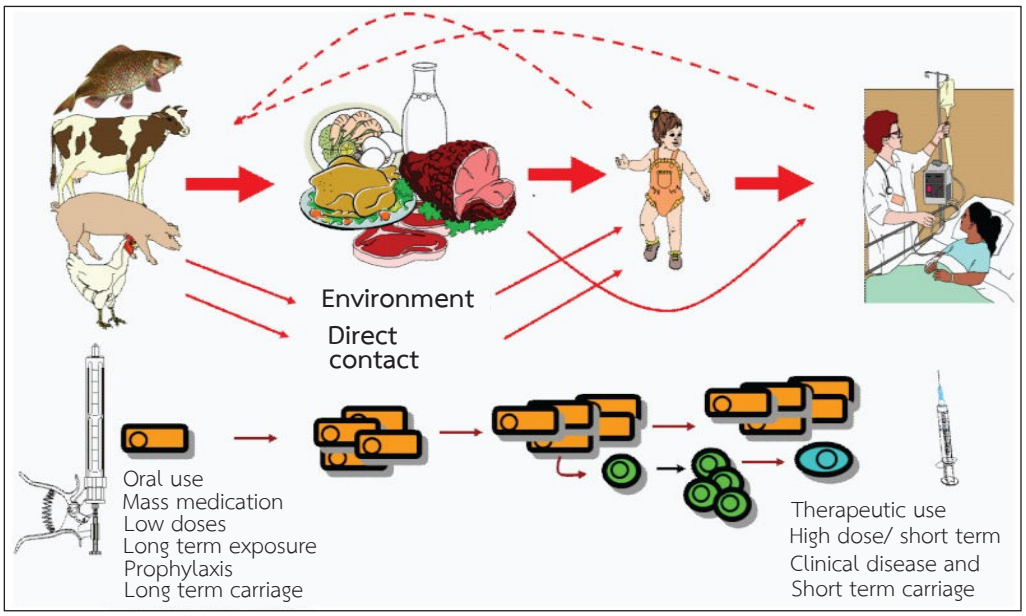
| เวลา | วิธีการสอน | สมรรถนะทางการเรียนรู้ | วิธีการประเมินผล | อุปกรณ์ |
|---|---|---|---|---|
| --- | ส่งเอกสารเนื้อหาในบทที่ 6 พร้อมลิงก์ที่เกี่ยวข้องไปศึกษาด้วยตนเองก่อนเรียน 1 สัปดาห์ | 3.1, 3.3, 4.1 | | • คู่มือและลิงก์ที่เกี่ยวข้อง |
| **5 นาที** | ถาม-ตอบประเด็นสำคัญของเนื้อหา | 2.1, 3.2, 3.3, 4.2, 4.3, 5.1 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการถาม-ตอบ<br>• การประเมินโดยเพื่อนร่วมชั้นเรียน | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | อภิปรายกลุ่มย่อย (กลุ่มละ 4-5 คน) จากกรณีศึกษา | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปราย | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | นำเสนอหน้าชั้นเรียนและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การประเมินผลงานและการนำเสนอผลงานที่ได้รับมอบหมาย<br>• การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปรายและถาม-ตอบ | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **5 นาที** | สรุปประเด็นสำคัญและประเมินผล | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • ผู้เรียนสะท้อนคิด | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall<br>• แบบประเมิน |

ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial agents) ถูกนำมาใช้ในภาคการเกษตรของประเทศไทยมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2493 เพื่อส่งเสริมการเจริญเติบโต (antimicrobial growth promoters - AGPs) เพิ่มประสิทธิภาพการผลิต และเพื่อดูแลสุขภาพสัตว์เลี้ยง ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาต้านจุลชีพคือก่อให้เกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่ทำให้เกิดโรคสำคัญทางการแพทย์ อีกทั้งการที่ผลผลิตปศุสัตว์ต้องเพิ่มขึ้นอย่างมากเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของประชากรทั่วโลก การบ่งชี้ถึงทางเลือกที่ไม่ใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อส่งเสริมการเจริญเติบโต และ การตรวจสอบข้อเท็จจริงของภาครัฐและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านจุลชีพ รวมทั้งการหาหลักฐานข้อสรุปที่แสดงถึงความเชื่อมโยงระหว่างแบคทีเรียที่ดื้อยาต้านจุลชีพในปศุสัตว์และสุขภาพของมนุษย์จึงมีความจำเป็นในภาคการเกษตร

เชื้อดื้อยาในมนุษย์มีความสัมพันธ์กับเชื้อดื้อยาในสัตว์ปศุสัตว์และสิ่งแวดล้อมในฟาร์ม ความสัมพันธ์ระหว่างสปีชีส์ของเชื้อที่ก่อโรคในคนกับเชื้อที่พบในสัตว์มีความซับซ้อนและเป็นระบบที่คาดเดาได้ยาก เช่น เส้นทางการติดต่อของเชื้อแบคที่เรีย รวมทั้งยีนดื้อยา และผลกระทบของยาต้านจุลชีพต่อแหล่งรังโรค (reservoir) เช่น สัตว์ มนุษย์ และสิ่งแวดล้อม การแพร่กระจายของของเชื้อดื้อยาจากสัตว์สู่คนสามารถเกิดขึ้นได้หลายเส้น โดยการได้รับผ่านทางอาหารเป็นเส้นทางที่สำคัญที่สุด เช่นเชื้อ *Salmonella enterica*, *Campylobacter coli*, *C. jejuni* และเชื้อ *Yersinia enterocolitica* นอกจากนี้ยังมีเชื้อดื้อยาที่ติดต่อโดยตรงระหว่างสัตว์กับมนุษย์ เช่น methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) แบคทีเรียรวมทั้งสารตกค้างจากยาต้านจุลชีพจากกระบวนการผลิตอาหารจากสัตว์แพร่กระจายอย่างกว้างขวางในสิ่งแวดล้อมผ่านทางมูลสัตว์ที่นำไปใช้เป็นปุ๋ย ส่งผลให้สภาพแวดล้อมกลายเป็นแหล่งเชื้อดื้อยา และแพร่ไปสู่แหล่งอาหารสัตว์และมนุษย์ได้ [1]

เป้าหมายในการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์บริโภค คือ 1) รักษาโรค (therapeutic goal) 2) ป้องกันและควบคุมโรค (prophylactic and metaphylactic goals) และ 3) กระตุ้นการเจริญเติบโตและเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้อาหาร (growth promotor) ทั้งนี้การใช้ยาเพื่อการรักษามักกระทำหลังการวินิจฉัยแล้วเสร็จและใช้ยาตามฉลากที่แนะนำไว้ ในบางกรณีใช้เพื่อลดเชื้อก่อโรคอาหารเป็นพิษ อย่างไรก็ตามการใช้ยาที่เน้นการส่งเสริมสุขภาพสัตว์ (growth enhancement) มักเป็นสาเหตุให้เกิดปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและส่งผลต่อสุขภาพมนุษย์ ดังนั้น ในบางประเทศจึงมีการห้ามใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตและเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้อาหาร

ปัจจุบันนี้มีเชื้อโรคดื้อยาหลายชนิดได้เกิดขึ้นในห่วงโซ่การผลิตอาหาร และการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาระหว่างคนและสัตว์เกิดผ่านทางอาหารและการบริโภค เช่น extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Salmonella* and *Escherichia coli* เชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม quinolones เช่น *Salmonella* และเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ซึ่งสามารถติดต่อและทำให้เกิดการติดเชื้อในคนได้ การเกิดขึ้นของปัญหาเชื้อดื้อยามีความเชื่อมโยงกับการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ที่เป็นอาหาร [2-3] (รูปที่ 1) การศึกษาเชื้อดื้อยากลุ่ม ESBL-producing *E. coli* ในกลุ่มคนทำงานในโรงงานผลิตอาหารที่สุขภาพดี ให้ผลบวก 75.5% และในคนงานเลี้ยงสัตว์ 77.3% ในกระบวนการเลี้ยงสัตว์บริโภค พบว่า ESBL-producing *E. coli* พบในสุกร (76.5%) ได้บ่อยกว่าไก่ (40%) [4]




**รูปที่ 1** เส้นทางของการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาระหว่างคนและสัตว์ [13]

## สถานการณ์เชื้อดื้อยาในโค

*E. coli* และ *S. aureus* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดเต้านมอักเสบซึ่งถือได้ว่าเป็นโรคประจำถิ่นในฟาร์มโคนมทั่วโลก จากการศึกษาของ Gardner และคณะ [5] พบว่ามีโคนมป่วยเป็นโรคเต้านมอักเสบคิดเป็น 30%, 33% และ 37% ในรัฐแคลิฟอร์เนีย มิชิแกน และโอไฮโอตามลำดับ อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของการเกิด clinical mastitis ต่อแม่โคต่อปี มีค่าระหว่าง 20-40% [6] หมายถึงโคนม 1 ตัว จะมีโอกาสได้รับการรักษาโดยการสอดยาต้านจุลชีพเข้าเต้านม เฉลี่ย 20-40 ครั้ง/ปี ซึ่งการรักษาเต้านมอักเสบจะพิจารณาจากอาการและความรุนแรง โดยทั่วไปการรักษาเต้านมอักเสบจะใช้ยาต้านจุลชีพต่อเนื่องกันหลายวัน และมีการใช้ยาต้านจุลชีพหลายชนิด [7] จะเห็นได้ว่าทั้งปริมาณและความถี่ของการเกิดโรคเต้านมอักเสบส่งผลให้เกิดความเสียหายทางเศรษฐกิจอย่างมหาศาล ผลกระทบต่อคุณภาพน้ำนม สุขภาพโคนม และร้ายแรงที่สุดคือการคัดทิ้ง หรือจำหน่ายแม่โครีดนม เป็นสาเหตุให้เกษตรกรจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อการป้องกัน และรักษาโรคเต้านมอักเสบ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration : FDA) แสดงข้อมูลการจำหน่ายยาต้านจุลชีพเพื่อใช้ในการผลิตอาหารในสัตว์ปศุสัตว์โดยเป็นยาที่มีความสำคัญทางการแพทย์ซึ่งมียอดการจำหน่ายทั้งสิ้น 62% โดยที่ 74% ของยอดจำหน่ายเป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้สำหรับผสมในอาหารสัตว์สอดคล้องกับการศึกษาการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ปศุสัตว์คิดเป็นมิลลิกรัมต่อน้ำหนักสัตว์ โดยใช้หน่วย PCU (1 PCU = 1 kg of livestock) ปรากฏว่า สัตว์เคี้ยวเอื้องมีการใช้ยาต้านจุลชีพรวม 45 mg/PCU สัตว์ปีกมีการใช้รวม 148 mg/PCU และสุกรมีปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพรวม 172 mg/PCU [8] นอกจากนี้รายงานการดื้อต่อยาต้านจุลชีพก็มีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง เช่น รายงานการดื้อยาในสัตว์เคี้ยวเอื้อง ได้แก่ *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *E. coli* และ *Enterococcus* spp. [9] ซึ่งเป็นกลุ่มเชื้อที่มีความสำคัญที่ก่อโรคในคนเช่นกัน

## สถานการณ์เชื้อดื้อยาในสัตว์ปีก

สัตว์ปีกที่เลี้ยงอย่างหนาแน่น เพื่อการผลิตเป็นอาหารมีการใช้ยาต้านจุลชีพในปริมาณที่สูงเพื่อใช้ในการป้องกันและรักษาโรค รวมทั้งส่งเสริมให้มีการเจริญเติบโตที่ดี ภาวะเชื้อดื้อยาก่อให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา การสูญเสียทางเศรษฐกิจ และส่งผลกระทบต่อสุขภาพมนุษย์ จากรายงานเชื้อดื้อยาในสัตว์ปีกที่พบเพิ่มขึ้นได้แก่ *Salmonella* Pullorum, *S.* Gallinarum, *Mycoplasma gallisepticum* และ *Gallibacterium anatis* ซึ่งมักดื้อต่อยา ampicillin, amoxicillin และยากลุ่ม tetracyclines แบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ก่อโรคกลุ่ม Enterobacteriaceae พบมากกว่า 50% ดื้อต่อยา co-trimoxazole, enrofloxacin, gentamicin, amoxicillin, และ ceftiofur [10] เชื้อ Salmonella ที่แยกได้จากไก่เนื้อในประเทศไทยพบว่า 74% ดื้อต่อยา ampicillin ในขณะที่เชื้อจากกัมพูชา 71% ดื้อต่อยา sulfamethoxazole [11]

## สถานการณ์เชื้อดื้อยาในสุกร

การติดตามและเฝ้าระวังเชื้อแบคทีเรียดื้อยาในสัตว์ป่วย (สุกร และสัตว์ปีก) ในช่วง พ.ศ.2545-2551 และ พ.ศ.2552-2555 โดยสถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ กรมปศุสัตว์ พบว่าในภาพรวม อัตราการดื้อยาของ *E. coli* และ Salmonella spp. ต่อยา amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin และ colistin ในสุกรสูงกว่าในสัตว์ปีก ผลการศึกษาการดื้อยาของเชื้อในฟาร์มสุกรในจังหวัดภาคเหนือของประเทศไทย พบว่าอุบัติการณ์ของเชื้อ ESBL-producing *E. coli* อยู่ที่ 36.7% ส่วนใหญ่ดื้อต่อยา ampicillin (99.5%) รองลงมาได้แก่ erythromycin (98.6%) และ ceftriaxone (96.3%) ทุกสายพันธุ์จัดเป็นสายพันธุ์ที่ทนต่อยาหลายชนิด (multidrug-resistant strains) [12]

**ตาราง 1** อัตราการดื้อยาในสุกรและสัตว์ปีก [14]

| ยาต้านจุลชีพ | เปอร์เซ็น (%) การดื้อยา | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | สุกร | | | | สัตว์ปีก (ไก่ เป็ด และ ห่าน) | | | |
| | *E. coli* | | *Salmonella* spp. | | *E. coli* | | *Salmonella* spp. | |
| | 2545-2551 | 2552-2555 | 2545-2551 | 2552-2555 | 2545-2551 | 2552-2555 | 2545-2551 | 2552-2555 |
| Amoxicillin | 94.6 | 95.0 | 83.3 | 86.1 | 83.8 | 67.5 | 33.8 | 63.3 |
| Amoxicillin/ clavulanic acid | 32.5 | 15.8 | 14.9 | 16.7 | 20.0 | 0.0 | 7.1 | 8.9 |
| Ampicillin | 95.8 | 100.0 | 86.4 | 80.0 | 71.2 | 86.1 | 28.4 | 52.4 |
| Ceftiofur | 0 | 33.3 | - | - | 16.7 | 2.7 | 0.0 | 4.0 |
| Cephalothin | 73.2 | 68.8 | 37.6 | 50.0 | 41.9 | 50.0 | 11.9 | 14.6 |
| Colistin | 29.4 | 10.0 | 21.5 | 16.7 | 8.3 | 7.7 | 20.7 | 8.3 |
| Doxycycline | 64.2 | 20.0 | 83.0 | 50.0 | 67.3 | 41.0 | 31.6 | 26.0 |
| Enrofloxacin | 56.3 | 50.0 | 22.1 | 20.0 | 58.6 | 47.2 | 14.9 | 4.2 |
| Gentamicin | 58.6 | 47.4 | 46.5 | 40.0 | 15.3 | 28.9 | 6.6 | 22.0 |
| Kanamycin | 50.4 | 36.8 | 29.7 | 25.0 | 26.7 | 25.9 | 5.9 | 11.6 |
| Streptomycin | 84.6 | 70.6 | 78.4 | 83.3 | 74.4 | 51.5 | 39.0 | 41.0 |
| Tetracycline | 93.6 | 85.0 | - | - | 86.0 | 62.5 | 42.9 | 41.7 |
| Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 82.3 | 85.7 | 59.0 | 40.0 | 65.9 | 45.8 | 35.0 | 34.1 |

## กรณีศึกษา

**Emergence of a colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harboring *mcr*-1 in Japan**

Tatsuya Tada, Kohei Uechi, Isamu Nakasone, Kayo Shimada, Masashi Nakamatsu, Teruo Kirikae, Jiro Fujita

International Journal of Infectious Diseases

**Abstract**

The *mcr*-1 is a gene encoding a phosphoethanolamine transferase, which confers resistance to colistin by transferring phosphoethanolamine to lipid A. We describe here the emergence of a colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harboring plasmid-mediated *mcr*-1 in Japan. The isolate belonged to ST5702 and is suspected to come from livestock and transmitted to human. This is the first report of a clinical isolate harboring *mcr*-1 in Japan.

ให้นักศึกษาวิเคราะห์

1. ที่มาของปัญหา
2. เส้นทางการส่งผ่านยีนดื้อยาจากสัตว์บริโภคสู่มนุษย์
3. แนวทางแก้ไขปัญหาในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Wegener, HC. Improving Food Safety through a One Health Approach: Workshop Summary. A15 Antibiotic resistance-linking human and animal health. Institute of Medicine (US). Washington, DC, USA: National Academies Press; 2012. p. 331-349.
2. Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: Epidemiology and control strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008; 6:733-750.
3. Xia LN, Li L, Wu CM, Liu YQ, Tao XQ, Dai L, Qi YH, Lu LM, Shen JZ. 2010. A survey of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes from *Escherichia coliisolates* and their dissemination in Shandong, China. *Foodborne Pathog Dis*.7: 207-215.
4. Boonyasiri A, Tangkoskul T, Seenama C, Saiyarin J, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. *Pathog Glob Health*, 2014; 108 (5): 235-245
5. Gardner IA, Hird DH, Utterback WW, Danaye-Elmi C, Heron BR, Cristiansen KH, Sischo WM. Mortality, morbidity, case-fatality, and culling rates for California dairy cattle as evaluated by the National animal health monitoring system. *Prev Vet Med*. 1990; 8: 157-170.
6. Bjørg H, Gunnar K, John R. Selection for mastitis resistance in dairy cattle: a review with focus on the situation in the Nordic countries. *Livest Prod Sci*. 2000;64: 95-106.
7. Woranich H, Natapol P, Sirijan S, Suphang K, Shutipen B, Nitat S, Wanpen C, Pisinee A, Nitaya I. Detection and drug resistance profile of *Escherichia coli* from subclinical mastitis cows and water supply in dairy farms in Saraburi Province, Thailand. *PeerJ*. 2017
8. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc *Natl Acad Sci*. 2015; 112(18):5649-54.
9. Andrew C, Tim AM. Antimicrobial usage and resistance in beef production. *J Anim Sci Biotechnol*. 2016; 7:68
10. Nhung NT, Chansiripornchai N, Carrique-Mas JJ. Antimicrobial Resistance in Bacterial Poultry Pathogens: A Review. *Front vet sci*. 2017; 4(126).
11. Trongjit S, Angkititrakul S, Tuttle RE, Poungseree J, Padungtod P, Chuanchuen R. Prevalence and antimicrobial resistance in Salmonella enterica isolated from broiler chickens, pigs and meat products in Thailand–Cambodia border provinces. *Microbiol Immunol*. 2017.
12. Nuangmek A, Nuangmek R, Chotinun S, Yamsakul S, Tadee P, Pakpoom & Thamlikitkul, Visanu & Tansakul, Nattasit & Patchanee, Prapas. Antimicrobial Resistance in ESBL-Producing *Escherichia coli* Isolated from Layer and Pig Farms in Thailand. *Acta Sci Vet*. 2018; 46.

13. ILSI Europe. Biophysical Parameters Affecting Gene Transfer in the Food Chain. International Association of Food Protection (IAFP) European Symposium on Food Safety 2016. May 2016, Athens, Greece
14. คณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้านการดื้อยาต้านจุลชีพ. ภูมิทัศน์ของสถานการณ์และการจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย ธันวาคม 2558.

# บทที่ 7
# การใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสุนัขและแมว

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิงวลาสินี มูลอามาตย์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายสัตวแพทย์ ดร. รักธรรม เมฆไตรรัตน์

## วัตถุประสงค์

1. บอกความถี่การใช้ยาต้านจุลชีพในสุนัขและแมวได้
2. อธิบายประเภทของยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้ในสุนัขและแมว
3. อภิปรายการหาแนวทางลดการใช้ยาต้านจุลชีพ
4. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพและกลไกการดื้อยา
5. อธิบายการนำผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยาต้านจุลชีพมาใช้ในประกอบการตัดสินใจใช้ยาต้านจุลชีพ
6. ตระหนักถึงปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์เลี้ยง
7. นำหลักการสุขภาพหนึ่งเดียวมาประยุกต์ใช้ในการใช้ยาต้านจุลชีพ การดื้อยาต้านจุลชีพในสุนัขและแมวได้อย่างเหมาะสม

**ตัวอย่างการจัดการเรียนการสอนและการประเมินผล**

| เวลา | วิธีการสอน | สมรรถนะทางการเรียนรู้ | วิธีการประเมินผล | อุปกรณ์ |
|---|---|---|---|---|
| --- | ส่งเอกสารเนื้อหาในบทที่ 7 พร้อมลิงก์ที่เกี่ยวข้องไปศึกษาด้วยตนเองก่อนเรียน 1 สัปดาห์ | 3.1, 3.3, 4.1 | | • คู่มือและลิงก์ที่เกี่ยวข้อง |
| **5 นาที** | ถาม-ตอบประเด็นสำคัญของเนื้อหา | 2.1, 3.2, 3.3, 4.2, 4.3, 5.1 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการถาม-ตอบ<br>• การประเมินโดยเพื่อนร่วมชั้นเรียน | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | อภิปรายกลุ่มย่อย (กลุ่มละ 4-5 คน) จากกรณีศึกษา | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปราย | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **20 นาที** | นำเสนอหน้าชั้นเรียนและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.2, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • การประเมินผลงานและการนำเสนอผลงานที่ได้รับมอบหมาย<br>• การสังเกตการแสดงความคิดเห็นของผู้เรียนในระหว่างการอภิปรายและถาม-ตอบ | • กรณีศึกษา<br>• Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall |
| **5 นาที** | สรุปประเด็นสำคัญและประเมินผล | 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3, 5.1, 6.1, 6.2, 6.3, 7.1, 7.2 | • ผู้เรียนสะท้อนคิด | • Flipchart or whiteboard with markers<br>• Computer, LCD projector, screen/blank wall<br>• แบบประเมิน |

ปัจจุบันยังมีสัตวแพทย์และนักวิทยาศาสตร์บางท่านเชื่อว่า การดื้อยาต้านจุลชีพในคนเป็นผลจากการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เล็กมากกว่าจากการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เลี้ยงเป็นอาหาร เพราะสัตว์เล็กมีความใกล้ชิดกับคน จึงถือว่าเป็นแหล่งแพร่กระจายการดื้อยาต้านจุลชีพในคนที่สำคัญจนไม่อาจมองข้าม [1, 2]

สัตวแพทย์สัตว์เล็กเป็นกลุ่มที่ใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคติดเชื้อเช่นเดียวกับแพทย์ ปัจจุบันสัตวแพทย์เผชิญปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพมากขึ้น ซึ่งคล้ายกับวิชาชีพอื่นๆ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่สัตวแพทย์จะต้องตระหนักถึงการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ดังนั้นในบทนี้จะกล่าวถึงการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เลี้ยง ปัจจัยที่ทำให้เกิดการดื้อยาและกระบวนการทางคลินิกในการใช้ยาอย่างสมเหตุผล

มีรายงานการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เล็กที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่เป็นจำนวนไม่มากนัก เมื่อเทียบกับในคน และสัตว์ที่เลี้ยงไว้เพื่อเป็นอาหาร [3] การศึกษาโดย Murphy และคณะ (2010) [4] แสดงให้เห็นว่ามีการใช้ยาต้านจุลชีพประมาณ 51% ของการสั่งจ่ายยาในสัตว์เลี้ยง และสัตว์เลี้ยงจำนวน 52% ของกลุ่มนี้ได้รับยาต้านจุลชีพเมื่อมีการวินิจฉัยโรคใหม่ๆ ได้ [4] และยังมีการศึกษาจากโรงพยาบาลสัตว์เพื่อการเรียนการสอนที่มีปริมาณการใช้ยาต้านจุลชีพอยู่ที่ 168 ถึง 235 ใบสั่งยาต่อสัตว์ป่วย 1,000 ตัวที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสัตว์ [5]

ยาต้านจุลชีพที่นิยมสั่งจ่ายให้กับสุนัขและแมว ได้แก่กลุ่ม beta-lactams คิดเป็นประมาณ 67% ของใบสั่งยาทั้งหมด [4] ยาในกลุ่ม beta-lactams ที่นิยมสั่งได้แก่ penicillin, amoxicillin, ampicillin และ cephalexin และเป็นที่น่าสังเกตว่ายาต้านจุลชีพที่สั่งจ่ายให้กับสุนัขและแมวมีความคล้ายคลึงกับยาที่สั่งจ่ายเพื่อรักษาการติดเชื้อในคน

**ตารางที่ 1** ความถี่ของยาต้านจุลชีพที่สัตวแพทย์จ่ายให้แก่สุนัขและแมว สูงสุด 4 อันดับแรก โดยยาอื่นๆ ที่ไม่ได้กล่าวในที่นี้ ให้ด้วยความถี่น้อยกว่า 5% [4]

| สุนัข | ความถี่ของการจ่ายยา | แมว | ความถี่ของการจ่ายยา |
|---|---|---|---|
| Cephalexin | 33% | Amoxicillin-clavulanic acid | 40% |
| Amoxicillin-clavulanic acid | 16% | Cefovecin | 17% |
| Metronidazole | 16% | Fluoroquinolones | 12% |
| Fluoroquinolones | 7% | Clindamycin | 7% |

**ตารางที่ 2** ความถี่ของยาต้านจุลชีพที่สัตวแพทย์จ่ายให้แก่สุนัขและแมวที่ป่วยด้วยโรคผิวหนังและระบบ urinary system สูงสุด 5 อันดับแรก โดยยาอื่น ๆ ที่ไม่ได้กล่าวในที่นี้ ให้ด้วยความถี่น้อยกว่า 3% [4]

| ยา | โรคผิวหนัง | | โรคระบบ urinary system | |
|---|---|---|---|---|
| | สุนัข | แมว | สุนัข | แมว |
| Amoxicillin | 4% | 6% | 25% | 7% |
| Amoxicillin-clavulanic acid | 14% | 67% | 38% | 55% |
| Cefovecin | 6% | 22% | 6% | 10% |
| Cephalexin | 67% | 0 | 13% | 0 |
| Fluoroquinolones | 4% | 6% | 19% | 27% |

**ตารางที่ 3** ความถี่ของยาต้านจุลชีพที่สัตวแพทย์จ่ายให้แก่สุนัขและแมวที่ป่วยด้วยโรคระบบทางเดินอาหาร สูงสุด 3 อันดับแรก โดยยาอื่นๆ ที่ไม่ได้กล่าวในที่นี้ ให้ด้วยความถี่น้อยกว่า 10% [4]

| ยา | สุนัข | แมว |
|---|---|---|
| Amoxicillin-clavulanic acid | 0% | 12% |
| Metronidazole | 71% | 50% |
| Tylosin | 13% | - |

**ตารางที่ 4** ความถี่ของยาต้านจุลชีพที่สัตวแพทย์จ่ายให้แก่สุนัขและแมวที่ป่วยด้วยโรคระบบทางเดินหายใจ สูงสุด 5 อันดับแรก (จาก Murphy (2010)) โดยยาอื่นๆ ที่ไม่ได้กล่าวในที่นี้ ให้ด้วยความถี่น้อยกว่า 10%

| ยา | สุนัข | แมว |
|---|---|---|
| Amoxicillin-clavulanic acid | 18% | 37% |
| Cefovecin | 4% | 11% |
| Chloramphenicol | 14% | 0% |
| Doxycycline | 11% | 11% |
| Fluoroquinolones | 15% | 20% |

**การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาต้านจุลชีพ**

หลักฐานเชิงประจักษ์จากหลายการศึกษาในสุนัขแสดงชี้ให้เห็นว่ามีการดื้อยาต้านจุลชีพก่อนที่จะได้รับยาต้านจุลชีพ ซึ่งได้แก่ *E. coli* จากอุจจาระ [4, 6-7] และเชื้อก่อโรคฉวยโอกาส [8-9] คือ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [10] นอกจากนี้ยังมีผลจากการทดลองที่แสดงให้เห็นว่าสุนัขที่ได้รับการรักษาด้วย enrofloxacin มีการพบ multidrug-resistant *E. coli* สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา [11]

มีหลายองค์กรที่สังเกตการใช้ยา cephalexin (first-generation cephalosporin) สุนัขที่ได้รับยา cephalexin มีความเสี่ยงที่จะดื้อต่อยาต้านจุลชีพมากกว่าตัวที่จะไม่ได้รับยาประมาณ 3-8 เท่า โดยสุนัขที่ได้รับยา cephalexin มีโอกาสที่จะเกิดการดื้อยาของเชื้อเร็วกว่าสุนัขที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพ ซึ่งสิ่งที่กล่าวมานี้มีความสำคัญอย่างยิ่งเพราะ cephalexin เป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้ในสุนัขมากเป็นอันดับต้นๆ และยา cephalexin นี่เองที่ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม WHO critical important list ในการรักษาการติดเชื้อในคน จึงมีการเสนอแนะว่าหากสัตวแพทย์จะจ่ายยา cephalexin ก็ควรคำนึงถึงผลการดื้อยาที่จะเกิดตามมาด้วย

**ตารางที่ 5** ความถี่ในการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ในสภาวะต่างๆ [5]

| Condition | ความถี่ของโรคที่พบในสัตว์ป่วยนอก | % สัตว์ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพ | % ยาต้านจุลชีพที่ให้ในรูปแบบกินหรือฉีดในสัตว์ป่วยนอก | ยาต้านจุลชีพที่ใช้บ่อย |
|---|---|---|---|---|
| Feline upper respiratory tract disease | 6% ของแมวป่วยทั้งหมด | 70% | 13% | Amoxicillin-clavulanic acid, doxycycline และ fluoroquinolones |
| Feline lower urinary tract disease | 6% ของแมวป่วยทั้งหมด | 74% | 13% | Amoxicillin-clavulanic acid และ fluoroquinolones |
| Canine infectious tracheobronchitis | 2% ของสุนัขป่วยทั้งหมด | 67% | 4% | Amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid และ chloramphenicol |
| การผ่าตัดทำหมัน | NA | 24% | NA | Procaine penicillin, benzathine penicillin |
| การผ่าตัดอื่นๆ | NA | 60% | NA | Cephalosporins, ampicillin, procaine penicillin |

**ตารางที่ 6** ขนาดของยาที่สัตวแพทย์จ่ายให้แก่สุนัขและแมวเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานที่ระบุไว้

| Species | ให้ยาด้วยขนาดต่ำกว่าที่กำหนด | ให้ยาด้วยขนาดสูงกว่าที่กำหนด |
|---|---|---|
| สุนัข | 18% | 8% |
| แมว | 30% | 19% |

**การปรับปรุงการใช้ยาต้านจุลชีพ**

เนื่องจากการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์อาจเกี่ยวข้องกับการดื้อยาของจุลชีพ ซึ่งมีความเสี่ยงต่อมนุษย์จึงมีหลายคนให้ความเห็นว่าไม่ควรใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์ เพื่อลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดกับคน แต่ก็พึงระลึกไว้ว่าการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์มีความจำเป็นอย่างยิ่งต่อสุขภาพสัตว์และสวัสดิภาพสัตว์ สัตวแพทย์จำเป็นต้องใช้ยาหลายตัวเพื่อรักษาชีวิตสัตว์ และด้วยเหตุนี้นี่เองจึงต้องชั่งน้ำหนักระหว่างสวัสดิภาพสัตว์และผลกระทบต่อมนุษย์ในทางสาธารณสุข ดังนั้นสัตวแพทย์ควรเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมและรอบคอบ (prudent use) ตามหลักการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (rational drug use) แบบ prudent use ในกรณีที่ต้องให้ยาเป็นระยะเวลานานและชนิดของยาต้านจุลชีพที่เลือกใช้ ในปัจจุบันมีแนวทางในการใช้ยาต้านจุลชีพแบบ prudent use ในสัตว์เลี้ยงออกมาเป็นระยะ [12-18] และมีหลายการศึกษาของสัตวแพทย์ในปัจจุบันที่มีจุดประสงค์เพื่อลดการใช้ยาต้านจุลชีพ เช่นไม่มีการใช้ยาต้านจุลชีพภายหลังการผ่าตัดทำหมันแบบไม่มีข้อแทรกซ้อนทั้งในตัวผู้และตัวเมีย หรือการลดปริมาณยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรค feline lower urinary tract disease (FLUT, feline upper respiratory tract disease) และ canine infectious tracheobronchitis, kennel cough) [4]

การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลคือเป็นสิ่งที่สำคัญมากเนื่องจากมีหลักฐานจากการศึกษาพบว่ามีการใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones และ cefovecin ที่มากเกินความจำเป็นในแมว [4] การให้ยาต้านจุลชีพด้วยขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่แนะนำ เป็นผลให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา และยังทำให้มีความต้องการที่ต้องใช้ยาต้านจุลชีพชนิดอื่นร่วมด้วย ซึ่งเหตุการณ์เหล่านี้ล้วนมีผลที่ทำให้เกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย แต่พึงระลึกไว้ว่าการให้ยาต้านจุลชีพมากเกินขนาดที่แนะนำอาจจะทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษต่อร่างกายได้

การใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลต้องอาศัยความรู้และปัจจัยอื่นๆ สัตวแพทย์ควรทำการวิเคราะห์สังเคราะห์ข้อมูลที่ได้มาจากอาการทางคลินิก การวินิจฉัยเพื่อตัดสินใจเลือกใช้ยาอย่างสมเหตุผล เพื่อให้ผลการรักษาเป็นไปอย่างดีที่สุด และแนวทางการตัดสินใจของสัตวแพทย์นั้น มิใช่การตัดสินใจว่าจะใช้ยาต้านจุลชีพตัวใด แต่ควรจะเริ่มต้นด้วยการหาหลักฐานทางเวชปฏิบัติเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียอย่างแท้จริง ซึ่งแนวทางนี้สัตวแพทย์ต้องอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติสัตว์ป่วย การตรวจร่างกาย ความรู้ของโรคที่เกิดขึ้นกับระบบของร่างกายที่เกี่ยวข้อง ความรู้เรื่องความถี่ของการตรวจพบโรคและสาเหตุต่างๆ ของโรคที่พบในคลินิก เช่นกลุ่มโรคไม่ติดเชื้อมักมีสาเหตุมาจาก metabolism หรือ degeneration ส่วนโรคติดเชื้อมีสาเหตุมาจากแบคทีเรีย ไวรัส หรือเชื้อรา เป็นต้น

โรคที่มีสาเหตุต่างๆ ที่กล่าวมาข้างต้น มีเพียงโรคติดเชื้อแบคทีเรียเพียงอย่างเดียวที่ต้องอาศัยการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ ส่วนกลุ่มโรคเหล่านี้แบบที่ไม่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนก็ไม่จำเป็นที่ต้องให้ยาต้านจุลชีพ ได้แก่ โรค feline upper respiratory tract disease ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัส แมวที่เป็นโรค feline lower urinary tract disease หรือสุนัขที่เป็นโรค kennel cough สามารถหายเองได้ แต่มีข้อที่พึงระวังเกี่ยวกับการให้ยาต้านจุลชีพได้แก่การเกิด allergic reaction (นับรวม anaphylactic reaction) อาเจียน ท้องเสีย และยังเพิ่มความลำบากในการตัดสินใจเลือกใช้ยาในอนาคตรวมทั้งการดื้อยาต้านจุลชีพ

การตัดสินใจที่จะใช้ยาต้านจุลชีพตัวใดในทางคลินิกนั้น เป็นเรื่องความเห็นเฉพาะบุคคล (subjective) ทั้งนี้ evidence based ก็เป็นตัวช่วยที่สำคัญเพื่อประกอบการตัดสินใจ เช่นในกรณีสงสัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรีย สัตวแพทย์ผู้ทำการวินิจฉัยและรักษาก็ควรวินิจฉัยด้วยการทำ bacterial culture และ antimicrobial

susceptibility testing เพื่อเป็นแนวทางในการรักษา กระบวนการที่ใช้ในการวินิจฉัยดังกล่าวอาจทำได้ด้วยการเก็บตัวอย่างที่ถูกต้องและเหมาะสม เช่นการทำ cystocentesis เพื่อเก็บปัสสาวะไปทำ bacterial culture และ antimicrobial susceptibility testing เมื่อสงสัยว่ามีการติดเชื้อที่ส่วนของกระเพาะปัสสาวะเป็นต้น หากมีการติดเชื้อแบคทีเรียอยู่จริงมักจะพบเชื้อขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง หลังการเพาะเลี้ยงเชื้อ จะเห็นได้ว่ากระบวนการวินิจฉัยดังกล่าวไม่ได้ยากเกินกว่าการเจาะเลือดเพื่อไปตรวจ hematology และ serum biochemistry แต่ในความเป็นจริงกลับพบว่า สัตวแพทย์มักไม่ทำการตรวจเพาะเชื้อก่อนที่จะจ่ายยาต้านจุลชีพให้กับสัตว์ ซึ่งเห็นจากการศึกษาของ Murphy (2010) ที่พบว่าภายใน 1 เดือน มีการจ่ายยาต้านจุลชีพมากกว่า 1,000 ใบสั่งยา แต่มีการเพาะเชื้อเพียงแค่ 40 ตัวอย่าง [4] ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากสัตวแพทย์หลายคนเห็นว่าการวินิจฉัยดังกล่าวทำได้จำกัด และเมื่อทำการรักษาสัตว์แล้ว สัตวแพทย์ก็ต้องจ่ายยาต้านจุลชีพให้อยู่แล้ว จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องทำ culture และ susceptibility test เพราะจะเป็นการทำให้เจ้าของสัตว์เสียค่าใช้จ่ายเพิ่ม และเสียเวลาในการรอผล และสัตวแพทย์บางท่านต้องการรักษาด้วยการให้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมและรวดเร็วสามารถรักษาชีวิตสัตว์เอาไว้ได้ หรืออีกเหตุผลหนึ่งคือความยากลำบากในการที่จะทำการเก็บตัวอย่างจากบางส่วนของร่างกาย เช่น การเก็บตัวอย่างจากส่วนของปอด หรืออวัยวะภายใน ซึ่งจำเป็นต้องวางยาสลบสัตว์ป่วยก่อนที่จะทำการเก็บ ทำให้เจ้าของปฏิเสธที่จะวางยาสลบสัตว์ในขณะที่สัตว์ป่วยอยู่ หรือสัตวแพทย์มีความกังวลเรื่องความเสี่ยงจากการวางยาสลบจึงไม่ได้ทำการเก็บตัวอย่างเพื่อไปทำ culture และ susceptibility test แต่ตามหลักการแล้ว ควรจะทำ culture และ susceptibility test เอาไว้ด้วย แม้ว่าจะมีการให้ยาต้านจุลชีพเอาไว้แล้ว เพราะเมื่อได้ผลจากการ culture และ susceptibility test กลับมาก็สามารถปรับใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมได้ต่อไป

**ปัญหาเชื้อดื้อยาในสัตว์เลี้ยง**

กลุ่มสัตว์เลี้ยงมีปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากตรวจพบเชื้อแบคทีเรียและยีนดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์เลี้ยงในประเทศไทยอย่างต่อเนื่อง โดยความชุกของเชื้อ vancomycin-resistant enterococci (VRE) จากตัวอย่างสุนัข (19.5%) และแมว (22.8%) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นเชื้อ *Enterococcus faecium* (43.3%), *E. faecalis* (22.4%), *E. gallinarum* (17.9%), *E. avium* (14.9%) และ *E. durans* (1.5%) ตามลำดับ [19] อีกทั้ง รายงานความชุกของเชื้อ *Pseudomonas* spp. ที่ดื้อยากลุ่มเบตาแลคแลคแตม และเชื้อ *E. coli* ที่ดื้อยากลุ่มควิโนโลน 73% ซึ่งแยกได้จากสุนัขที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ [20] อีกทั้งความชุกของเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) ที่ตำแหน่งโพรงจมูกและฝีเย็บของสุนัขและแมวสุขภาพดี 4.3% จากโรงพยาบาลสัตว์เพื่อการเรียนการสอนสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร [21] ยิ่งไปกว่านั้น มนุษย์และสัตว์เลี้ยงมีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด การถ่ายทอดเชื้อแบคทีเรียจากการสัมผัสโดยตรงระหว่างมนุษย์และสุนัขได้ โดยพบรายงานความชุกของแบคทีเรียชนิด extended-spectrum beta-lactamase-producing (ESBL) *Enterobacteriaceae* 35% ซึ่งแบ่งเป็น ESBL-producing *Enterobacteriaceae* จากสุนัขจรจัด และสุนัขมีเจ้าของ 62% และ 8% ตามลำดับ ยิ่งไปกว่านั้น ยังพบเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ในสุนัขกลุ่มเดียวกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่า หากสัตวแพทย์ยังคงใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่สมเหตุผล อาจส่งผลให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในสัตว์ และอาจนำไปสู่ปัญหาเชื้อดื้อยาในชุมชนและมนุษย์ในที่สุด [22]

## กรณีศึกษา

แมวอายุ 5 ปีเพศผู้ทำหมันแล้ว Domestic shorthair มาที่โรงพยาบาลสัตว์ด้วยปัญหาปัสสาวะเลอะออกนอกกระบะทราย และปัสสาวะที่บริเวณอื่นๆ ในบ้าน และเพิ่มความถี่ในการปัสสาวะ 2 วันที่ผ่านมา และยังคงปัญหาอยู่ถึงตอนนี้

Physical Examination

- Body condition score (9/7 overweight)
- Body weight 5.9 kg
- Rectal temperature is 102.5° F

ขนาดของกระเพาะปัสสาวะเล็กจากการคลำ และมีปัสสาวะออกมาเมื่อทำการคลำที่กระเพาะปัสสาวะ นอกนั้นไม่พบความผิดปกติที่ระบบอื่นๆ

1. ท่านจะดำเนินการซักประวัติอื่นๆ และทำการวินิจฉัยเพิ่มเติมอย่างไร
   แนวทางการตอบคำถาม
   - ซักประวัติเกี่ยวกับพฤติกรรมการขับถ่าย urine volume, urine frequency และ urine location (s)
   - กระบะทราย
   - ตรวจวินิจฉัยแยกด้วย CBC, serum biochemistry, urinalysis, abdominal radiography
2. หากประสงค์ที่จะเก็บปัสสาวะไปตรวจควรเก็บด้วยวิธีใดและต้องการตรวจสิ่งใดบ้าง

## เอกสารอ้างอิง

1. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2004;54:321-332.
2. Moonarmart W. One health: companion animal perspective. Journal of Applied Animal Science 2012;5:9-16.
3. DANMAP. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2007July 2018; Available from: https://www.danmap.org/~/media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2007.ashx.
4. Murphy CP. Antimicrobial resistance, antimicrobial use and infection control in community small animal veterinary hospitals in southern Ontario, in Faculty of Graduate Studies of the University of Guelph. Ontario;2010
5. Weese JS. Investigation of antimicrobial use and the impact of antimicrobial use guidelines in a small animal veterinary teaching hospital: 1995-2004. *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228 (4): 533-558
6. Ogeer-Gyles J, et al. Development of antimicrobial drug resistance in rectal *Escherichia coli* isolates from dogs hospitalized in an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc.* 2006; 229(5): 694-699.
7. Murphy C, et al., Occurrence of antimicrobial resistant bacteria in healthy dogs and cats presented to private veterinary hospitals in southern Ontario: a preliminary study. *Can Vet J.* 2009; 50(10): 1047.
8. Rantala M, et al. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* and Enterococcus spp. in dogs given antibiotics for chronic dermatological disorders, compared with non-treated control dogs. *Acta Vet Scand.* 2004; 45(1): 37.
9. Medleau L, et al. Frequency and antimicrobial susceptibility of Staphylococcus species isolated from canine pyodermas. *Am J Vet Res.* 1986; 47(2):229-231
10. Faires MC. Evaluation of Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* and the Characterization of *Staphylococcus Pseudintermedius* in Dogs and Cats, in Faculty of Graduate Studies of the University of Guelph; 2008.
11. Trott DJ, et al. Canine model for investigating the impact of oral enrofloxacin on commensal coliforms and colonization with multidrug-resistant *Escherichia coli.* J Med Microbiol, 2004. 53(Pt 5): 439-43.
12. Canadian Veterinary Medical Association. Guidelines on the prudent use of antimicrobial drugs in animals; 2000.
13. Prescott JF, et al. Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Can vet J.* 2002; 43(2): 107.

14. Edwards D, et al. American Association of Feline Practitioners basic guidelines of judicious therapeutic use of antimicrobials in cats (approved by the AVMA Executive Board, 2001 Jun. *J Feline Med Surg.* 2004; 6(6): 401-403.
15. Morley PS, et al. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med.* 2005; 19 (4): 617-629.
16. American Association of Feline Practicetioners. Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials in Cats. [cited 2014 July 2018]; Available from: https://www.catvets.com/guidelines/practice-guidelines/antimicrobial-in-cats.
17. Weese J, et al. ACVIM consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance. *J Vet Intern Med*. 2015; 29(2): 487-498.
18. Lappin M, et al. Antimicrobial use guidelines for treatment of respiratory tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med.* 2017; 31(2): 279-294.
19. ธงชัย เฉลิมชัยกิจ, et al. ความชุกของเชื้อเอ็นเตอโรค็อคซัยที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซินในสัตว์เลี้ยงสุนัขและแมว จังหวัดเชียงใหม่. เชียงใหม่สัตวแพทยสาร. 2548;3:5-14.
20. ปรมา หันหาบุญ, et al. การพบแบคทีเรียและอัตราการดื้อยาของเชื้อที่แยกได้จากสุนัขที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสัตว์มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์. วารสารสัตวแพทย์ผู้ประกอบการบำบัดโรคสัตว์แห่งประเทศไทย. 2554; 24(4): 15-21.
21. วลัยพร ตนพิทักษ์ and จุฬาภา สอนกลิ่น, ความชุกของเชื้อ *methicillin-resistant Staphylococcus pseudointermedius* ที่ตำแหน่งโพรงจมูกและฝีเย็บในสุนัขและแมวสุขภาพดีจากโรงพยาบาลสัตว์เพื่อการเรียนการสอนสัตว์เล็ก. เชียงใหม่สัตวแพทยสาร. 2557; 12(2): 95-105.
22. สุขฤทัย บุญมาไสว, et al. ความชุกของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพในสุนัขที่อาศัยอยู่ในเขตภาคกลางของประเทศไทย. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข. 2560; 11(4): 15-21.

# ภาพสะท้อนและการประเมินผล (Reflection and Evaluation)

A, B, C เป็น rating scale ที่วัดก่อนและหลังเรียน ส่วน D เป็นการเขียนแสดงความคิดเห็นภายหลังจบบทเรียน

**A. Knowledge and attitudes about antibiotic resistance**
**ความรู้และทัศนคติเกี่ยวกับเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ**

1. Antibiotic resistance is a major public health problem
   เชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาสำคัญทางการสาธารณสุข
2. Overprescribing of antibiotics is a major cause of antibiotic resistance
   การใช้ยาต้านจุลชีพไม่สมเหตุผล เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ
3. Physicians should only consider the needs of the individual patient when prescribing antibiotics
   สัตวแพทย์ควรพิจารณาถึงความสมเหตุผลในการจ่ายยาต้านจุลชีพให้แก่สัตว์
4. I am confident the development of new and effective drugs will keep pace with the growing rate of antibiotic resistance
   การพัฒนายาต้านจุลชีพตัวใหม่จะทำให้อัตราการเกิดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น
5. Patient demand is the major reason that physicians prescribe unnecessary antibiotics
   ความต้องการของเจ้าของสัตว์หรือเจ้าของฟาร์มเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้สัตวแพทย์ต้องให้ยาต้านจุลชีพกับสัตว์โดยไม่จำเป็น

**B. Perceived efficacy in interprofessional collaboration (or one health)**
**การทำงานร่วมกันระหว่างสหสาขาวิชาชีพอย่างมีประสิทธิภาพ**

1. I am able to describe the role of each profession in appropriate antibiotic use
   บทบาทของสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้องในเรื่องการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล
2. I can communicate in a manner that engages the interprofessional team
   มีส่วนร่วมกับสหสาขาวิชาชีพได้อย่างมีประสิทธิภาพ
3. I can describe collaborative approaches to appropriate antibiotic use
   แนวทางปฏิบัติร่วมกันของสหสาขาวิชาชีพเกี่ยวกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล

**C. Attitudes towards interprofessional learning and collaboration**
**ทัศนคติของผู้เรียนต่อการเรียนรู้และการทำงานร่วมกันระหว่างสหสาขาวิชาชีพ**

1. My skills in communicating with patients of clients would be improved through learning with students from other healthcare professions
   การพัฒนาทักษะในการสื่อสารของผู้เรียนกับเจ้าของสัตว์/เจ้าของฟาร์ม จะเพิ่มขึ้นจากการเรียนรู้ร่วมกันของผู้เรียนในสหสาขาวิชาชีพ

2. My skills in communicating with other healthcare professionals would be improved through learning with students from other healthcare professions
   การพัฒนาทักษะในการสื่อสารของผู้เรียนกับบุคลากรสหสาขาวิชาชีพ จะเพิ่มขึ้นจากการเรียนรู้ร่วมกัน
3. I would prefer to learn only with peers from my own profession
   ทักษะในการสื่อสารควรที่จะเรียนรู้จากบุคคลากรผู้ร่วมวิชาชีพเดียวกันเท่านั้น
4. Learning with students from other healthcare professions is likely to facilitate subsequent working professional relationships
   การเรียนร่วมกับผู้เรียนจากสาขาวิชาชีพอื่นจะช่วยในการทำงานร่วมกันกับบุคลากรของวิชาชีพอื่นต่อไป
5. Learning with students from other healthcare professions would be more beneficial to improving my teamwork skills than learning only with my peers
   การเรียนร่วมกับผู้เรียนจากวิชาชีพอื่น เป็นประโยชน์ในการพัฒนาทักษะการทำงานร่วมกันมากกว่าการเรียนรู้จากสาขาเดียว
6. Collaborative learning would be a positive learning experience for all healthcare students
   การเรียนรู้ร่วมกันทำให้เกิดประสบการณ์การเรียนรู้เชิงบวกต่อผู้เรียนจากสหสาขา
7. Learning with students from other healthcare professions is likely to improve the service for patient of client.
   การเรียนรู้ร่วมกันกับผู้เรียนจากสหสาขาวิชา ทำให้เกิดการพัฒนาด้านการบริการ

**D. Write down two or three things that you learned from the chapter.**
**เขียนสรุปสิ่งที่ผู้เรียนได้เรียนรู้จากบทเรียนนี้ โดยคำนึงถึงข้อต่อไปนี้**

1. What did you learn in this chapter that was new to you?
   ความรู้ใหม่ที่ผู้เรียนได้เรียนรู้จากบทเรียนนี้
2. Have the lessons in this chapter led you to change any previously belief?
   บทเรียนนี้ได้เปลี่ยนแปลงความรู้เดิมที่เคยมีของผู้เรียนหรือไม่
3. What are you still unsure about? Do you have any questions that still need to be answered?
   ประเด็นที่ยังไม่เข้าใจ หรือมีคำถามที่ยังต้องการคำตอบ
4. What was interesting to you/what would you like to study in more detail?
   ประเด็นที่ท่านสนใจ หรือที่ต้องการศึกษาเพิ่มเติม
5. What topics from the class will you share with others outside the class?
   ท่านต้องการนำหัวข้อใดไปเผยแพร่ต่อ

# ภาคผนวก

# แหล่งค้นคว้าข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับเชื้อดื้อยา

Aidara-Kane A, Angulo FJ, Conly JM, Minato Y, Silbergeld EK, McEwen SA, et al. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:7.

Carmo LP, Schupbach-Regula G, Muntener C, Chevance A, Moulin G, Magouras I. Approaches for quantifying antimicrobial consumption per animal species based on national sales data: a Swiss example, 2006 to 2013. *Euro Surveill*. 2017;22(6).

Chipangura JK, Eagar H, Kgoete M, Abernethy D, Naidoo V. An investigation of antimicrobial usage patterns by small animal veterinarians in South Africa. *Prev Vet Med*. 2017;136:29-38.

Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open*. 2017;7:e016264.

Food and Agriculture Organization of the United Nations. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016-2020. *Rome*; 2016.

Founou LL, Amoako DG, Founou RC, Essack SY. Antibiotic Resistance in Food Animals in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microb Drug Resist* 2018.

Hao H, Sander P, Iqbal Z, Wang Y, Cheng G, Yuan Z. The Risk of Some Veterinary Antimicrobial Agents on Public Health Associated with Antimicrobial Resistance and their Molecular Basis. *Front Microbiol*. 2016;7:1626.

Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. Public Health Rep. 2012;127(1):4-22.

Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to Minimize Antibiotic Resistance. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4274-305.

Hoelzer K, Wong N, Thomas J, Talkington K, Jungman E, Coukell A. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence? *BMC Vet Res*. 2017;13(1):211.

McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. Antimicrobial Use and Resistance in Animals. *CID*. 2002;34 (Suppl 3):S93-106.

Miller RA, Harbottle H. Antimicrobial Drug Resistance in Fish Pathogens. *Microbiol Spectr.* 2018;6(1).

Njoga EO, Onunkwo JI, Okoli CE, Ugwuoke WI, Nwanta JA, Chah KF. Assessment of antimicrobial drug administration and antimicrobial residues in food animals in Enugu State, Nigeria. *Trop Anim Health Prod*. 2018;50(4):897-902.

Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(4):957-68.

Prescott JF, Boerlin P. Antimicrobial use in companion animals and Good Stewardship Practice. *Vet Rec.* 2016;179(19):486-8.

Rushton J. Anti-microbial Use in Animals: How to Assess the Trade-offs. *Zoonoses Public Health.* 2015;62 Suppl 1:10-21.

Subirats J, Triado-Margarit X, Mandaric L, Acuna V, Balcazar JL, Sabater S, et al. Wastewater pollution differently affects the antibiotic resistance gene pool and biofilm bacterial communities across streambed compartments. *Mol Ecol*. 2017;26(20):5567-81.

Tangcharoensathien V, Sattayawutthipong W, Kanjanapimai S, Kanpravidth W, Brown R, Sommanustweechai A. Antimicrobial resistance: from global agenda to national strategic plan, Thailand. *Bull World Health Organ*. 2017;95(8):599-603.

World Health Organization. Antimicrobial resistance Geneva: World Health Organization; 2018 [updated 15 February 2018. Available from: http://www.who.int/about/contacthq/en/.

World Organisation for Animal Health. The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials. Paris; 2016.

World Organisation for Animal Health. OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. Paris; 2003.

โครงการควบคุมและป้องกันการดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย. การควบคุมและป้องกันแบคทีเรียดื้อ ยาต้านจุลชีพ. กรุงเทพมหานคร; 2558.

รสมา ภู่สุนทรธรรม, เกษกนก ศิรินฤมิตร, นิภัทรา สวนไพรินทร์, รุงโรจน์ โอสถานนท์, ทัศนีย์ เจริญทรง. หลักการใช้ยาต้านจุลชีพในสัตว์เลี้ยง. กรุงเทพมหานคร: บริษัท แอคทีฟ พริ้นท์ จำกัด; 2560.

# Antimicrobial Stewardship and Aniti microbial Resistance in Animals

# การใช้ยาต้านจุลชีพและการดื้อยาในสัตว์


คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น