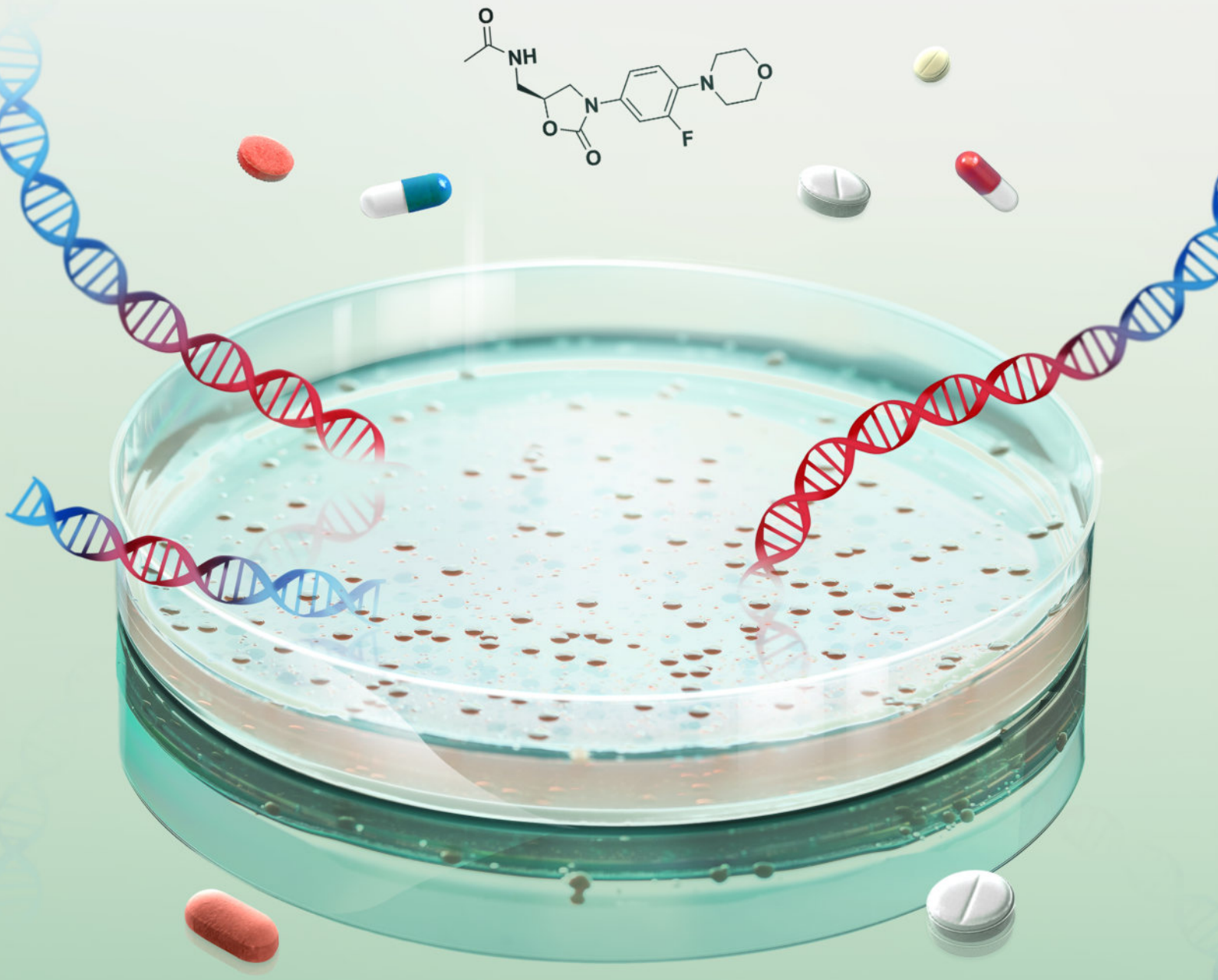




โครงการทุนสนับสนุนการจัดทำตำราและหนังสือ
สถาบันนวัตกรรมการเรียนรู้มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

แบบที่เรียดื้อยา:

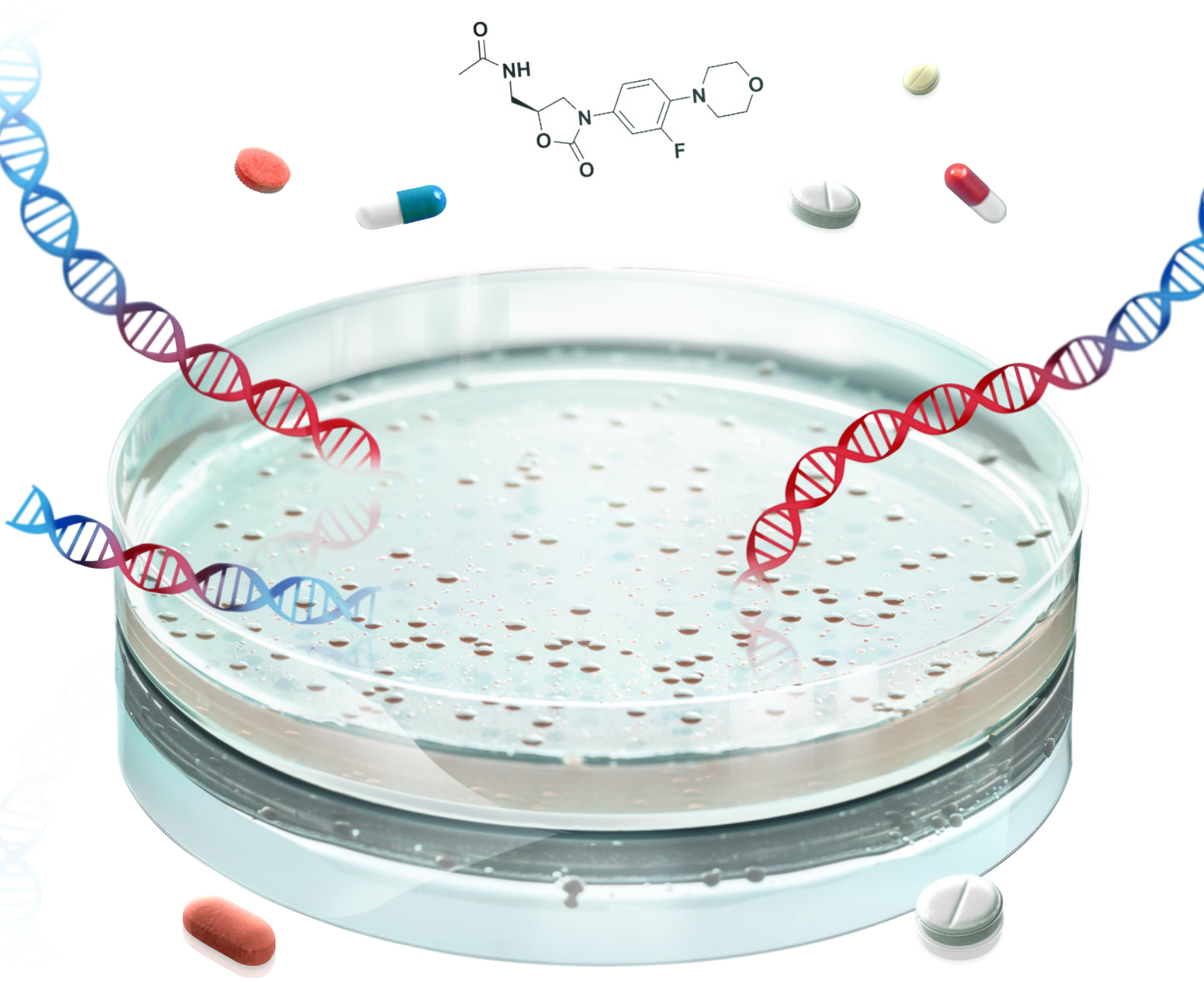
จากคลินิกสู่สิ่งแวดล้อมในประเทศไทย



กมลนารี โชตินันท์กุล

แบคทีเรียดื้อยา:

จากคลินิกสู่สิ่งแวดล้อมในประเทศไทย



กมลนารี โชตินันท์กุล



โครงการทุนสนับสนุนการจัดทำตำราและหนังสือ
สถาบันนวัตกรรมการเรียนรู้มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

ชื่อหนังสือ	แบคทีเรียดื้อยา: จากคลินิกสู่สิ่งแวดล้อมในประเทศไทย Antimicrobial-resistant bacteria: From Clinical Settings to the Environment in Thailand
ผู้แต่ง	กมลนารี โชตินันท์กุล
พิมพ์ครั้งที่ 1	กรกฎาคม 2569 จำนวน 5,000 เล่ม
ISBN (e-book)	978-616-470-124-3
ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ	

กมลนารี โชตินันท์กุล.

แบคทีเรียดื้อยา: จากคลินิกสู่สิ่งแวดล้อมในประเทศไทย = Antimicrobial-resistant bacteria: From Clinical Settings to the Environment in Thailand.-- เชียงราย : สถาบันนวัตกรรมการเรียนรู้ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง, 2569.
322 หน้า.

1. การดื้อยาในจุลินทรีย์. I. ชื่อเรื่อง.

616.9041

ISBN 978-616-470-124-3

ผู้จัดพิมพ์	โครงการทุนสนับสนุนการจัดทำตำราและหนังสือ สถาบันนวัตกรรมการเรียนรู้มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง 333 หมู่ 1 ตำบลท่าสุต อำเภอเมืองเชียงราย จังหวัดเชียงราย 57100 โทรศัพท์: 0 5391 7897 ต่อ 8080 อีเมล: mlai@mfu.ac.th เว็บไซต์: mlai.mfu.ac.th
-------------	---

ผู้จัดจำหน่าย	บริษัท ซีเอ็ดดูเคชั่น จำกัด (มหาชน) ศูนย์หนังสือแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
---------------	--

ออกแบบปก	จิณณพัต จันทร์คำ
----------	------------------

ราคา	300 บาท
------	---------

หนังสือเล่มนี้เป็นลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง การผลิตและการลอกเลียนหนังสือเล่มนี้ไม่ว่ารูปแบบใดทั้งสิ้น
ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงต่อ คณาจารย์ผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ที่เคยถ่ายทอดความรู้ตลอดเส้นทางการศึกษาและทำงาน จนเกิดเป็นแนวทางสำคัญในการจัดทำหนังสือเล่มนี้ ขอขอบคุณเป็นพิเศษสำหรับ Prof. Dr.Seiji Okada ที่ได้ให้คำแนะนำแนวทางปฏิบัติ ข้อคิดการเป็นนักวิจัยตั้งแต่ผู้เขียนเริ่มใช้ชีวิตนักเรียนปริญญาเอก และเป็นที่ปรึกษาที่ดีเสมอมา

ขอแสดงความขอบคุณต่อผู้บริหาร คณาจารย์ และเจ้าหน้าที่ของสำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ด้านการสนับสนุนทั้งสถานที่ อุปกรณ์ และการอำนวยความสะดวกต่าง ๆ ตลอดเวลาการเรียบเรียงหนังสือนี้ ขอขอบคุณ พลโท ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ นพดล วรอุไร คณบดีผู้ก่อตั้งสำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ที่ได้มอบโอกาสให้ได้ทำงานในสถานที่แห่งนี้ และมีโอกาสได้ทำงานวิจัยทางด้านแบคทีเรียดื้อยา และขอบคุณอาจารย์ ดร.ชัชณพพงษ์ อนุทานนท์ สำหรับรูปประกอบโครงสร้างยาในหนังสือเล่มนี้

ขอขอบคุณแหล่งทุนวิจัยจากมหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ขอขอบคุณผู้ร่วมวิจัย นักวิจัย แพทย์ และนักเทคนิคการแพทย์จากโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง ที่ได้มีโอกาสทำงานร่วมกันและได้รับการสนับสนุนจากท่านที่ช่วยให้งานวิจัยดำเนินไปได้อย่างราบรื่น

ผู้เขียนขอขอบคุณครอบครัว ที่เป็นกำลังใจและคอยเคียงข้างให้การสนับสนุนอย่างต่อเนื่องเสมอมา

สุดท้ายนี้ ขออุทิศผลงานเล่มนี้ให้ทุกชีวิต ทุกสรรพสัตว์ ที่ได้รับผลกระทบจากปัญหาเชื้อดื้อยา และหวังเป็นอย่างยิ่งว่า องค์ความรู้ในหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการเรียนรู้ การวิจัย และการพัฒนานโยบายเพื่อสังคมไทยที่ดีขึ้นในอนาคต

กมลนารี โชตินันท์กุล

คำนำ

ในสถานการณ์ปัจจุบัน แบททีเรียดื้อยา นับว่าเป็นปัญหาระดับโลกทางด้านการแพทย์และสาธารณสุข หนังสือ “แบคทีเรียดื้อยา: จากคลินิกสู่สิ่งแวดล้อมในประเทศไทย” เรียบเรียงขึ้นสำหรับผู้สนใจศึกษาเกี่ยวกับเรื่องแบคทีเรียดื้อยา และสถานการณ์แบคทีเรียดื้อยาสำคัญในประเทศไทย โดยผู้อ่านควรมีความรู้พื้นฐานเบื้องต้นของแบคทีเรียและชีววิทยาของเซลล์ เพื่อความเข้าใจในกลไกการออกฤทธิ์ของยาและการดื้อยาของแบคทีเรีย

หนังสือเล่มนี้ แบ่งออกเป็น 5 บท เริ่มจากความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยาต้านจุลชีพประเภทต่าง ๆ (บทที่ 1) ต่อด้วยการอธิบายถึงหลักการและกลไกการดื้อยาปฏิชีวนะในแบคทีเรีย (บทที่ 2) และเจาะลึกถึงกลไกการดื้อยาในแบคทีเรียที่สำคัญทางการแพทย์ (บทที่ 3) ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่ทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงและดื้อยาได้บ่อย เนื้อหา 2 บทสุดท้าย ผู้เขียนได้เพิ่มเติมสถานการณ์แบคทีเรียดื้อยาในประเทศไทย โดยกล่าวถึงข้อมูลเกี่ยวกับแบคทีเรียดื้อยาในผู้ป่วยและบุคคลพาหะในประเทศไทย (บทที่ 4) รวมถึงการแพร่กระจายของแบคทีเรียดื้อยาในสิ่งแวดล้อม (บทที่ 5) ซึ่งชี้ให้เห็นถึงปัญหาการดื้อยาที่ไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะในสถานพยาบาล แต่ยังมีการแพร่กระจายในสิ่งแวดล้อม รวมทั้งระบบห่วงโซ่อาหาร ที่เป็นแหล่งกำเนิดและแพร่กระจายยีนดื้อยาในบริบทของประเทศไทย

ผู้เขียนได้พยายามเรียบเรียงหนังสือในรูปแบบที่ผู้ศึกษาจะเข้าใจได้ง่าย พร้อมตัวอย่างงานวิจัยที่อ้างอิงได้เพื่อประกอบการศึกษาเกี่ยวกับการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาสำคัญในประเทศไทย ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะเป็นแหล่งข้อมูลที่เชื่อถือได้และเป็นประโยชน์สำหรับนิสิต นักศึกษา รวมทั้งบุคลากรทางการแพทย์ นักวิจัย และผู้สนใจศึกษาเรื่องแบคทีเรียดื้อยา โดยช่วยให้เข้าใจเกี่ยวกับสถานการณ์ปัจจุบันและตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาแบคทีเรียดื้อยาในประเทศไทย ผ่านการศึกษาเนื้อหาที่ครอบคลุมในแต่ละบท

กมลนารี โชตินันท์กุล

สารบัญ

01	ยาต้านจุลชีพ	1
	การยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ (inhibition of cell wall synthesis)	4
	การยับยั้งการสร้างโปรตีน (inhibition of protein synthesis)	21
	การยับยั้งการสร้างกรดโฟลิก (inhibition of folic acid synthesis)	38
	การยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก (inhibition of nucleic acid synthesis)	40
	การยับยั้งการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์ (inhibitors of membrane function)	44
	คำถามท้ายบทที่ 1	52
	เอกสารอ้างอิง	55
02	หลักการและกลไกพื้นฐานของการดื้อยาปฏิชีวนะ	69
	หน่วยพันธุกรรมที่เคลื่อนที่ได้ในแบคทีเรีย (bacterial mobile genetic element)	81
	กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะในแบคทีเรีย	87
	• การลดความเข้มข้นของยาที่เป้าหมาย (reduction in drug concentration at the target site)	89
	• การผลิตเอนไซม์เพื่อเปลี่ยนแปลงหรือทำลายยา (production of the microbial enzyme that alters or destroys the antibiotic)	92
	• การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายของยาเพื่อลดความสามารถในการจับกับตัวยา (alteration of antibiotic targets in ways that reduce antibiotic affinity)	104
	คำถามท้ายบทที่ 2	112
	เอกสารอ้างอิง	115

สารบัญ

03	กลไกดื้อยาปฏิชีวนะในแบคทีเรียที่สำคัญทางการแพทย์	125
	<i>Staphylococcus aureus</i>	127
	• กลไกการดื้อยาเพนิซิลลิน (penicillins)	127
	• กลไกการดื้อยาแวนโคมัยซิน (vancomycin)	132
	• กลไกการดื้อยาไรแฟมพิน (rifampin)	134
	• กลไกดื้อยาฟลูออโรควิโนโลน (fluoroquinolone)	134
	• ระบบปั๊มขับยา (efflux pump) มีบทบาทสำคัญในการดื้อยาหลายกลุ่ม	134
	<i>Enterococcus faecium</i>	135
	• กลไกการดื้อยาในกลุ่มไกลโคเปปไทด์ (glycopeptide)	136
	• กลไกการดื้อยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycosides)	142
	• กลไกการดื้อยาเบตา-แลคแทม (β -lactam)	144
	• กลไกการดื้อยาไลน์โซลิด (Linezolid)	144
	• การดื้อยาแดปโทมัยซิน (daptomycin)	145
	เชื้อกลุ่มเอนเทอโรแบคทีเรีย (Enterobacteriales)	145
	• กลไกการดื้อยาคาร์บาเพนิม (carbapenem)	146
	• กลไกการดื้อยาเพนิซิลลิน (penicillin) และเซฟาโลสปอริน (cephalosporins)	148
	• กลไกการดื้อยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycosides)	151
	• กลไกการดื้อยาโคลิสติน (colistin)	152
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	153
	• กลไกการดื้อยาในกลุ่มคาร์บาเพนิม (carbapenems)	153
	• กลไกการดื้อยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (fluoroquinolones)	155
	• กลไกการดื้อยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycosides)	155
	• กลไกการดื้อยาโคลิสติน (colistin)	157
	คำถามท้ายบทที่ 3	166
	เอกสารอ้างอิง	169

สารบัญ

04	แบคทีเรียดื้อยาสำคัญในผู้ป่วยและคนพาหะในประเทศไทย	189
	เชื้อ <i>Staphylococcus aureus</i> ที่ดื้อต่อยาเมทิซิลลิน (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> [MRSA])	192
	เชื้อ <i>Enterococcus</i> ที่ดื้อต่อยาแวนโคมัยซิน (vancomycin resistant enterococci [VRE])	195
	เชื้อ <i>Enterobacteriales</i> ที่สร้างเอนไซม์เบตา-แลคตาเมสแบบขยาย (<i>Enterobacteriales</i> producing extended spectrum β -lactamase [ESBL])	196
	เชื้อ <i>Enterobacteriales</i> ที่ดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม (carbapenem-resistant <i>Enterobacteriales</i> [CRE])	200
	เชื้อ <i>Acinetobacter baumannii</i> ที่ดื้อต่อยาคาร์บาพีเนม (carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> [CRAB])	205
	คำถามท้ายบทที่ 4	210
	เอกสารอ้างอิง	213
05	แบคทีเรียดื้อยาในสิ่งแวดล้อม อาหาร และสัตว์ในประเทศไทย	227
	แบคทีเรียดื้อยาปนเปื้อนในแหล่งน้ำต่าง ๆ	230
	แบคทีเรียดื้อยาในสัตว์เศรษฐกิจและผลิตภัณฑ์จากสัตว์เพื่อเป็นอาหาร	237
	แบคทีเรียดื้อยาในผักและผลไม้	255
	แบคทีเรียดื้อยาในสัตว์เลี้ยง	259
	คำถามท้ายบทที่ 5	270
	เอกสารอ้างอิง	273
ดัชนี		289

สารบัญรูป

รูปที่ 1.1	องค์ประกอบของชั้นเปปทิโดไกลแคน	5
รูปที่ 1.2	กระบวนการสร้างเปปทิโดไกลแคน	8
รูปที่ 1.3	โครงสร้างของยาปฏิชีวนะต่าง ๆ ของยาเบตา-แลคแทม (β -lactam)	10
รูปที่ 1.4	กลไกการออกฤทธิ์ของยาเบตา-แลคแทม	11
รูปที่ 1.5	กลไกการออกฤทธิ์ของยาไกลโคเปปไทด์ (glycopeptide)	18
รูปที่ 1.6	โครงสร้างยาแวนโคมัยซิน (vancomycin)	19
รูปที่ 1.7	โครงสร้างของยากุ่มอะมิโนไกลโคไซด์	23
รูปที่ 1.8	กลไกการออกฤทธิ์ของยากุ่มอะมิโนไกลโคไซด์	24
รูปที่ 1.9	โครงสร้างยาเตตราไซคลิน (tetracyclines)	26
รูปที่ 1.10	กลไกการออกฤทธิ์ของยาเตตราไซคลิน (tetracycline)	27
รูปที่ 1.11	โครงสร้างยาลินโซลิด	28
รูปที่ 1.12	กลไกการออกฤทธิ์ของยาลินโซลิด (linezolid)	29
รูปที่ 1.13	โครงสร้างยาแมโครไลด์ (macrolides)	31
รูปที่ 1.14	กลไกการออกฤทธิ์ของยาแมโครไลด์ (macrolides)	32
รูปที่ 1.15	โครงสร้างยาเทลิโทรมัยซิน (telithromycin)	34
รูปที่ 1.16	โครงสร้างยากลอแรมเฟนิคอล (chloramphenicol)	34
รูปที่ 1.17	โครงสร้างยากลิנדามัยซิน (clindamycin)	36
รูปที่ 1.18	กลไกการออกฤทธิ์ของซัลฟาเมทอกซาโซล (sulfamethoxazole) และไตรเมโทพริม (trimethoprim)	39
รูปที่ 1.19	โครงสร้างยาฟลูออโรควิโนโลน	41
รูปที่ 1.20	โครงสร้างยาไรแฟมพิน (rifampin)	42
รูปที่ 1.21	กลไกการออกฤทธิ์ของยาโพลีมัยซิน (polymyxins)	46
รูปที่ 1.22	โครงสร้างของโพลีมัยซิน (polymyxins)	47
รูปที่ 1.23	โครงสร้างของแดปโทมัยซิน (daptomycin)	49
รูปที่ 1.24	กลไกการออกฤทธิ์ของแดปโทมัยซิน (daptomycin)	49

สารบัญรูป

รูปที่ 2.1	กระบวนการโอนถ่ายยีนแบบทรานสโฟเมชัน (transformation)	72
รูปที่ 2.2	กระบวนการโอนถ่ายยีนแบบคอนจูเกชัน (conjugation)	74
รูปที่ 2.3	กลไกการเกิด Hfr cell และความผิดพลาดในการแยกตัวของ F' factor	75
รูปที่ 2.4	กระบวนการโอนถ่ายยีนแบบทรานสดักชันทั่วไป (generalized transduction)	77
รูปที่ 2.5	กระบวนการโอนถ่ายยีนแบบทรานสดักชันจำเพาะที่ (specialized transduction)	79
รูปที่ 2.6	โครงสร้างของ insertion sequence และ composite transposon	83
รูปที่ 2.7	โครงสร้างของอินทิกรอน (integron)	85
รูปที่ 2.8	กลไกหลักของการดื้อยาปฏิชีวนะในแบคทีเรีย	88
รูปที่ 2.9	โปรตีนขนส่งเพื่อขับยาออกนอกเซลล์แบคทีเรีย (efflux pump)	91
รูปที่ 2.10	เอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycoside modifying enzymes)	93
รูปที่ 2.11	กลไกการทำงานของเอนไซม์เบตา-แลคตาเมส	95
รูปที่ 2.12	กลไกการทำงานของเอนไซม์คลอแรมเฟนิคอล อะซิetylทรานสเฟอเรส (chloramphenicol acetyltransferases)	102
รูปที่ 2.13	กลไกการทำงานของเอนไซม์เตตราไซคลินอินแอคทิเวตติ้ง (tetracycline-inactivating enzyme)	103
รูปที่ 3.1	การควบคุมการแสดงออกของยีน <i>blaZ</i>	129
รูปที่ 3.2	โครงสร้างของ SCCmec	130
รูปที่ 3.3	โครงสร้างกลุ่มยีน <i>vanA</i>	138
รูปที่ 3.4	กลไกการกระตุ้น <i>vanA</i> operon ที่ทำให้ดื้อยาแวนโคมัยซิน	139
รูปที่ 3.5	โครงสร้างกลุ่มยีน <i>vanB</i>	140
รูปที่ 5.1	การแพร่กระจายของแบคทีเรียดื้อยาสามารถพบได้ในหลากหลายสิ่งแวดล้อม	229

สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1	การเปรียบเทียบระหว่างทรานสดักชันทั่วไปกับทรานสดักชันจำเพาะที่	80
ตารางที่ 2.2	การจำแนกกลุ่มเอนไซม์เบตา-แลคตาเมส (β -lactamase)	96
ตารางที่ 3.1	รูปแบบกลไกการดื้อยาแวนโคมัยซินที่พบใน <i>E. faecium</i>	142
ตารางที่ 3.2	ชนิดเอนไซม์ CTX-M	149
ตารางที่ 4.1	การเปรียบเทียบแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะที่สำคัญในประเทศไทย	191
ตารางที่ 4.2	ยืนยันกำหนดการสร้างคาร์บาเพนิมเมสที่พบใน CRE ที่แยกได้จาก สิ่งส่งตรวจทางคลินิกในประเทศไทย	203
ตารางที่ 4.3	รูปแบบยีนดื้อยาของ CRAB ที่พบในประเทศไทย	207
ตารางที่ 4.4	การเปรียบเทียบแบคทีเรียดื้อยาสำคัญในประเทศไทย	209
ตารางที่ 5.1	ความชุกของจุลชีพดื้อยา: ข้อมูลจากแหล่งน้ำประเภทต่าง ๆ ในประเทศไทย	233
ตารางที่ 5.2	แบคทีเรียดื้อยาที่พบในสัตว์เศรษฐกิจที่มีรายงานในประเทศไทย	242
ตารางที่ 5.3	แบคทีเรียดื้อยาที่พบในเนื้อสัตว์ชนิดต่าง ๆ ที่มีรายงานในประเทศไทย	251
ตารางที่ 5.4	แบคทีเรียดื้อยาที่พบในผักและผลไม้ที่มีรายงานในประเทศไทย	257
ตารางที่ 5.5	แบคทีเรียดื้อยาที่พบในสัตว์เลี้ยงที่มีรายงานในประเทศไทย	263

คำย่อ

tRNA	transfer RNA
16S RMTases	16S rRNA methyltransferase
AACs	aminoglycoside N-acetyltransferases
ABC	ATP-binding cassette
AbgT	<i>p</i> -aminobenzoyl-glutamate transporter
AbgT	<i>p</i> -aminobenzoyl-glutamate transporter family
ACCs	aminoglycoside acetyltransferases
AMEs	aminoglycoside-modifying enzymes
AmpC	AmpC beta-lactamases.
ANTs	aminoglycoside O-nucleotidyltransferases
APHs	aminoglycoside O-phosphotransferases
APHs	aminoglycoside phosphotransferase
ARGs	antibiotic resistance genes
ATP	adenosine triphosphate
CAI	community-acquired infection
cAmpCs	chromosomal AmpCs
CA-MRSA	community-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CA-MSSA	community-associated methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
CarO	carbapenem-associated outer membrane protein
CATs	chloramphenicol acetyltransferases
CC	clonal complex
ccr	cassette chromosome recombinase
CFU	colony-forming unit
CIA	critical important antimicrobials

คำย่อ

CMY	cephamycinase
CRAB	carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
CRE	carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i>
CTX-M	Cefotaximase-Munich
D-ala	D-alanine
DAP	diaminopimelic acid
D-glu	D-glutamate
DHA	Dhahran
DHFR	dihydrofolate reductase
DHPS	dihydropteroate synthase
DNA	deoxyribonucleic acid
ere	erythromycin esterase
erm	erythromycin resistance methylase
ESBL	extended-spectrum β -lactamase
FAD	flavin adenine dinucleotide
FMOs	flavin-dependent monooxygenases
GlcNAc	<i>N</i> -acetylglucosamine
HAI	healthcare-associated infection
HA-MRSA	healthcare-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
Hfr	high-frequency recombination cell
HGT	horizontal gene transfer
hyl	hyaluronidase
IMP	imipenemase
intl	integrase gene
IRs	inverted repeats

คำย่อ

IS	insertion sequence
IWG-SCC	International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
KPC-2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-2
Ksucc	protein succinylation
L-ala	L-alanine
LDTs	L,D-transpeptidases
L-lys	L-lysine
LPS	lipopolysaccharide
MATE	multidrug and toxic compound extrusion
MBL	metallo- β -lactamases
<i>mcr</i>	mobilized colistin resistance gene
MDR	multidrug-resistant bacteria
MFP	membrane fusion protein
MFS	major facilitator superfamily
MGE	mobile genetic element
MIC	minimum inhibitory concentration
<i>mph</i>	macrolide phosphotransferase
mRNA	messenger RNA
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSP	methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
MSSA	methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
MurNAc	N-acetylmuramic acid
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

คำย่อ

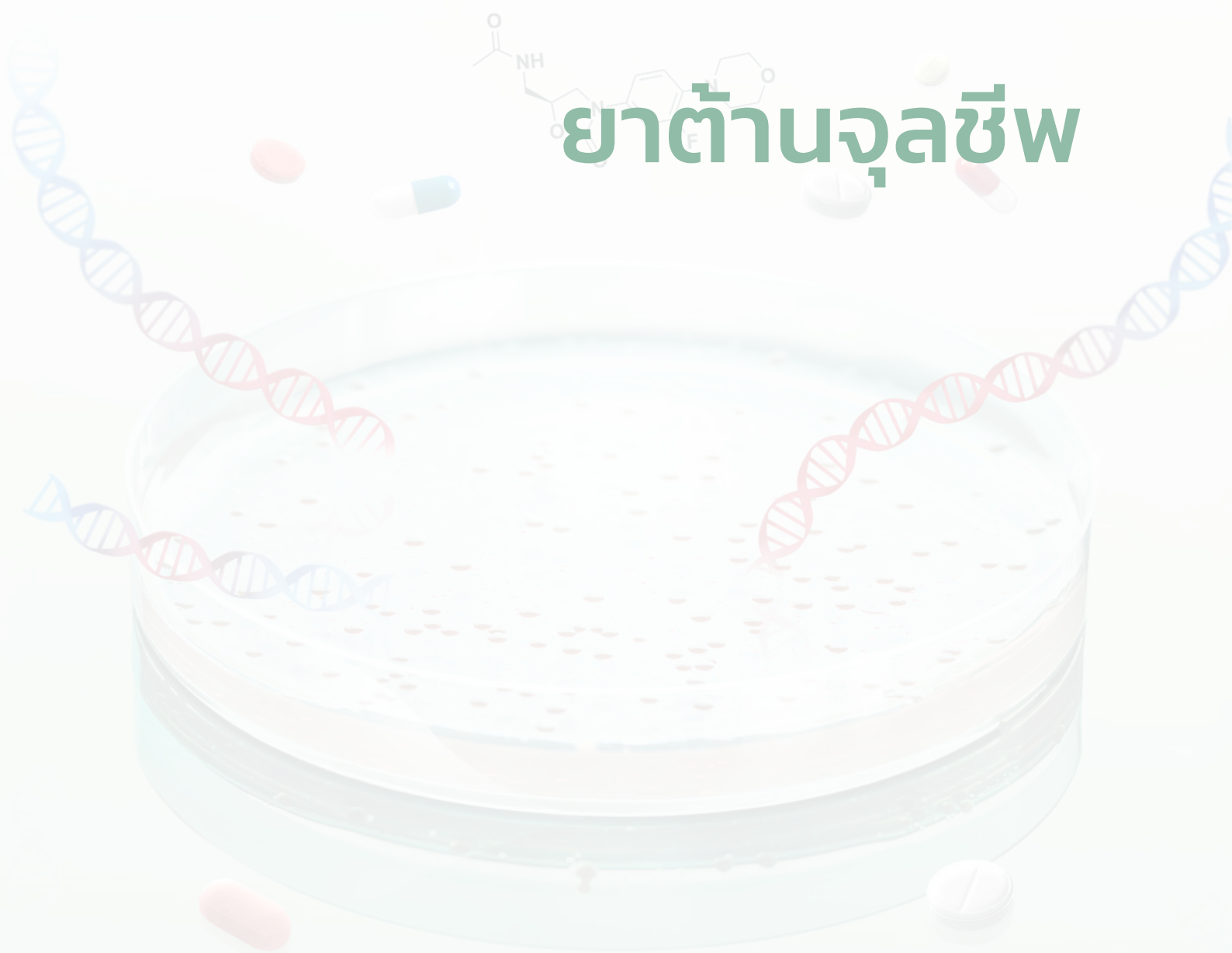
NAG	N-acetylglucosamine
NAM	N-acetylmuramic acid
NDM	New Delhi Metallo- β -lactamase
NOS	nitric oxide synthase
NPET	nascent peptide exit tunnel
<i>ori</i>	origin of replication
<i>oriT</i>	origin of transfer
PABA	<i>p</i> -aminobenzoic acid
PACE	proteobacterial antimicrobial compound efflux
pAmpCs	plasmid-mediated AmpCs
PBP2a	penicillin-binding protein 2a
PBP3	penicillin-binding protein 3
PBPs	penicillin-binding proteins
PEP	phosphoenolpyruvate
PEtN	phosphoethanolamine
PMQR	plasmid-mediated quinolone resistance
PVL	Paton-Valentine leucocidin
qPCR	quantitative polymerase chain reaction
RNA	ribonucleic acid
RND	resistance-nodulation-division-exporters
<i>rpoB</i>	RNA polymerase β subunit
rRNA	ribosomal RNA
SAFF	submerged aerated fixed-film
SCC <i>mec</i>	Staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>

คำย่อ

ser	serine
SHV	sulphydryl variable
SMR	small multidrug resistance
ST	sequence type
T3SS1	type III secretion system 1
T4SS	type IV secretion system
TEM	Temoniera
TEs	transposable elements
TSST-1	toxic shock syndrome toxin-1
UDP-GlcNAc	uridine diphosphate N-acetylglucosamine
UDP-MurNAc	uridine diphosphate -N-acetylmuramic acid
VIM	Verona integron-encoded metallo- β -Lactamases
VISA	vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	vancomycin-resistant enterococci
VREfm	vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>
WGS	whole genome sequencing
WHO	World Health Organization
XATs	xenobiotic acetyltransferase
XDR	extensive drug-resistant

01

ยาต้านจุลชีพ



บทที่ 1

ยาต้านจุลชีพ

ยาต้านจุลชีพ (antimicrobials) คือ สารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตหรือทำลายเชื้อจุลชีพ ได้แก่ แบคทีเรีย เชื้อรา ไวรัสและปรสิต โดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อเซลล์ของโฮสต์¹ ยาต้านจุลชีพ อาจได้จาก สารธรรมชาติ เช่น สร้างจากเชื้อราหรือแบคทีเรีย หรืออาจได้จากการสังเคราะห์ทางเคมีในห้องปฏิบัติการ รวมถึงการปรับเปลี่ยนโครงสร้างจากสารธรรมชาติ เพื่อปรับแต่งให้มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น ซึ่งเรียกว่า ยาต้านจุลชีพกึ่งสังเคราะห์ (semi-synthetic) ในกลุ่มของยาต้านจุลชีพ ยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อจาก แบคทีเรียโดยเฉพาะ เรียกว่า **ยาปฏิชีวนะ (antibiotics)**

ยาปฏิชีวนะ (antibiotics)

ยาปฏิชีวนะเป็นสารต้านจุลชีพชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตหรือทำลายแบคทีเรีย ในช่วงแรกมีการค้นพบยาปฏิชีวนะได้จากสารสกัดในจุลินทรีย์ที่มีอยู่ตามธรรมชาติ เช่น เชื้อรา (เช่น *Acremonium*) หรือแบคทีเรีย (เช่น *Streptomyces* จากดิน) ต่อมาภายหลังได้มีการพัฒนาโดยการสังเคราะห์ ขึ้นมาใหม่ในห้องปฏิบัติการ หรือเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจากสารสกัดที่ได้จากธรรมชาติจนได้เป็น “สารกึ่งสังเคราะห์” ยาปฏิชีวนะมีข้อบ่งชี้ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียเท่านั้น ไม่สามารถใช้รักษาโรคที่เกิดจากไวรัส (เช่น ไข้หวัดใหญ่) หรือเชื้อรา หรือปรสิตได้ ในบางครั้งอาจเกิดความสับสนว่ายาปฏิชีวนะเป็น ยาแก้ไอเสบ ซึ่งในความเป็นจริงแล้วยาปฏิชีวนะไม่มีผลในการลดการไอเสบ แก้วปวดหรือลดไข้ได้

การใช้ยาปฏิชีวนะในทางคลินิก มีบทบาทสำคัญในการลดอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิต ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ แต่เนื่องจากแบคทีเรียมีหลายชนิดที่มีลักษณะโครงสร้างและการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน ดังนั้น การพัฒนายาปฏิชีวนะเพื่อใช้ในทางคลินิก ได้มีการพัฒนาประสิทธิภาพยาให้มีการออกฤทธิ์ที่เป้าหมาย และการกระจายตัวในเนื้อเยื่อหรือในร่างกายที่เหมาะสมแตกต่างกัน ส่งผลให้มีแพทย์มีทางเลือกในการพิจารณา ใช้ยาให้เหมาะสมกับชนิดของเชื้อก่อโรค ดังนั้น จึงมีการจัดจำแนกชนิดของยาตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็นกลุ่ม ต่าง ๆ แนวทางหนึ่งที่ใช้ในการจำแนกหลัก ได้แก่ การพิจารณาผลของยาในการยับยั้งการเจริญ (bacteriostatic) หรือออกฤทธิ์ทำลายหรือฆ่าเชื้อ (bactericidal) ในกรณีที่ยาปฏิชีวนะมีผลในการทำลายเชื้อ ยานั้นจะส่งผลต่อ โครงสร้างที่สำคัญที่จำเป็นต่อการดำรงชีพทำให้เซลล์แบคทีเรียตายลง แต่ในกรณีที่ยาไม่มีผลยับยั้งการเจริญเติบโต ของแบคทีเรีย จะอาศัยการทำงานทางระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์เป็นตัวทำลายเซลล์แบคทีเรีย²

นอกจากนี้ ผลของยาปฏิชีวนะสามารถพิจารณาในด้าน “ขอบเขตการออกฤทธิ์” (spectrum of activity) เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกยาให้เหมาะสมกับชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรค แบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก ดังนี้

1) ยาที่มีฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum) ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือทำลายเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด ทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ ข้อแนะนำการใช้ยาที่มีฤทธิ์กว้าง มักพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรง หรือภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อที่เป็นสาเหตุทั้งหมดรวมถึงเชื้อดื้อยา เนื่องจากยังไม่ทราบ ชนิดของเชื้อที่แน่ชัด³ แต่ข้อเสียของการใช้ยากลุ่มนี้ คือ มีโอกาสการคัดเลือกและส่งเสริมการแพร่กระจาย เชื้อดื้อยา และอาจส่งผลกระทบต่อไมโครไบโอม (microbiome) ของร่างกาย โดยเฉพาะในลำไส้ ส่งผลต่อหน้าที่ สำคัญของไมโครไบโอม เช่น การสร้างวิตามินและการดูดซึมอาหาร เป็นต้น⁴

2) ยาที่มีฤทธิ์แคบ (narrow-spectrum) มีฤทธิ์ยับยั้งหรือทำลายเชื้อแบคทีเรียได้แบบจำกัต์ต่อแบคทีเรีย บางชนิดเท่านั้น ส่วนมากมักมีผลต่อแบคทีเรียแกรมบวกหรือแกรมลบกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเท่านั้น การพิจารณาใช้ ยานี้มักใช้ในการรักษาโรคที่รู้ชนิดเชื้อก่อโรคแล้ว ทำให้ช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยาที่จะเกิดขึ้นได้ รวมถึงการลด ผลกระทบต่อไมโครไบโอมในร่างกาย⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ⁵

กลไกของยาปฏิชีวนะสามารถจำแนกได้เป็น 5 กลุ่ม ดังนี้:

1. การยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ (inhibition of cell wall synthesis)
2. การยับยั้งการสร้างโปรตีน (inhibition of protein synthesis)
3. การยับยั้งการสร้างกรดโฟลิก (inhibition of folic acid synthesis)
4. การยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก (inhibition of nucleic acid synthesis)
5. การยับยั้งการทำงานของเยื่อหุ้มเซลล์ (inhibition of cell membrane function)

1. การยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ (inhibition of cell wall synthesis)

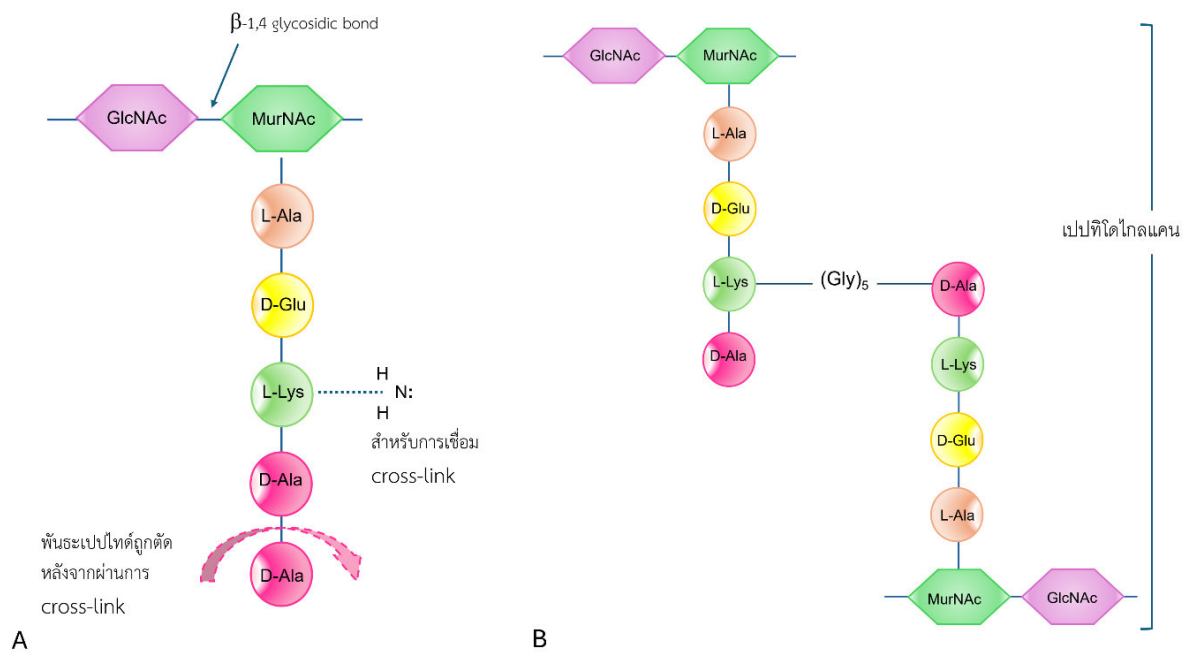
โครงสร้างของผนังเซลล์แบคทีเรีย

ผนังเซลล์เป็นโครงสร้างสำคัญที่อยู่ด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ช่วยคงรูปร่างและความแข็งแรงของแบคทีเรีย โดยเฉพาะในการต้านแรงดันออสโมติกจากภายนอกเซลล์ รวมทั้งการมีบทบาทในกระบวนการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย ผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบมีความแตกต่างกัน แต่มีองค์ประกอบหลักสำคัญที่เหมือนกัน คือ เปปติโดไกลแคน (peptidoglycan) หรือ มูริน (murein) มีโครงสร้างที่เปรียบเสมือนร่างแหขนาดใหญ่เรียงตัวเป็นชั้นรอบบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ กระบวนการสร้างเปปติโดไกลแคนจัดเป็นเป้าหมายหนึ่งของยาปฏิชีวนะในการออกฤทธิ์ทำลายแบคทีเรีย เปปติโดไกลแคนมีองค์ประกอบหลัก ได้แก่ สายไกลแคน (glycan strand) ที่มีน้ำตาลอนุพันธ์ 2 ชนิดเชื่อมต่อกัน ได้แก่

- กรดเอ็น-อะซีทิลกลูโคซามีน (N-acetylglucosamine หรือ GlcNAc หรือ NAG)
- กรดเอ็น-อะซีทิลมูรามิก (N-acetylmuramic acid หรือ MurNAc หรือ NAM)

Glycan strand เป็นสายอนุพันธ์โพลิเมอร์ของน้ำตาล GlcNAc และ MurNAc ที่เชื่อมกันด้วยพันธะ $\beta(1 \rightarrow 4)$ ไกลโคซิดิก (รูปที่ 1.1A) ตำแหน่งนี้เป็นเป้าหมายของเอนไซม์ไลโซไซม์ (lysozyme) ที่พบได้ในน้ำตาและน้ำลาย ในส่วนของน้ำตาล MurNAc ประกอบด้วยสายเปปไทด์ (peptide) ที่มีกรดอะมิโนจำนวน 2-5 หมู่ ส่วนใหญ่แล้วในแบคทีเรียแกรมบวก สายเปปไทด์จะประกอบด้วยกรดอะมิโน 5 ชนิด เรียงตัวกัน ดังนี้ L-alanine (L-ala), D-glutamate (D-glu), L-lysine (L-lys) และ D-alanine (D-ala)–D-ala ข้อแตกต่างที่พบในแบคทีเรียแกรมลบ คือ กรดอะมิโนตัวที่ 3 มักจะเป็น diaminopimelic acid (DAP) แทนที่ L-lys ที่พบในแกรมบวก ซึ่งตำแหน่งกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 3 นี้จะเชื่อมต่อกับสายเปปไทด์อื่น ทำให้เกิดการเชื่อมต่อข้ามสายกัน (cross-linking) เกิดเป็น “สะพานเปปไทด์” ทำให้มีลักษณะคล้ายตาข่าย ที่ส่งเสริมความแข็งแรงและยืดหยุ่น

ในแบคทีเรียแกรมบวกบางชนิด เช่น *Staphylococcus aureus* ยังมีโครงสร้างพิเศษเพิ่มเติมขึ้นมา ได้แก่ การเติมไกลซีน 5 หน่วย (pentaglycine bridge) เพื่อเชื่อมโยงระหว่างสายเปปติโดไกลแคนสองเส้น⁶ (รูปที่ 1.1B) ผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวก จะประกอบด้วยชั้นเปปติโดไกลแคนที่หนากว่าแบคทีเรียแกรมลบ (ที่โดยส่วนใหญ่จะมีเพียงชั้นเดียว) ดังนั้น ผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวกมีผนังเซลล์ที่หนาและมีโครงสร้างซับซ้อน ในขณะที่แบคทีเรียแกรมลบจะมีผนังเซลล์ที่ค่อนข้างบาง ผนังเซลล์ของแบคทีเรียเป็นโครงสร้างที่พบได้เฉพาะในแบคทีเรีย (โปรคาริโอต) เท่านั้น ไม่พบในเซลล์คนและสัตว์ ดังนั้น ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ต่อผนังเซลล์ จะมีผลต่อแบคทีเรียเท่านั้น ไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์คนและสัตว์



รูปที่ 1.1 องค์ประกอบของชั้นเปปทิโดไกลแคน A. เปปทิโดไกลแคนมีโครงสร้างหลักประกอบด้วยหน่วยน้ำตาลไคแซคคาไรด์ N-acetylglucosamine (GlcNAc) และ N-acetylmuramic acid (MurNAc) ที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ $\beta(1 \rightarrow 4)$ ที่ตำแหน่งของ MurNAc ประกอบด้วยสายเปปไทด์สั้น (เพนตะเปปไทด์) มีกรดอะมิโน 5 ตัว โดยกรดอะมิโนตัวที่ 3 มักพบเป็นกรดไดอะมิโน เช่น L-lysine ซึ่งมีหมู่เอมีนอิสระที่สามารถสร้างพันธะเปปไทด์เชื่อมกับสายเปปทิโดไกลแคนอีกเส้นหนึ่ง (cross-link) ได้ เมื่อเกิดการเชื่อมต่อแล้วกรดอะมิโนตัวสุดท้ายในสายเปปไทด์ คือ D-alanine จะถูกตัดออกโดยเอนไซม์ D,D-carboxypeptidase **B.** การเชื่อม cross-link ระหว่างสายเปปทิโดไกลแคน 2 เส้น ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 3 (L-lysine) ของสายแรกกับกรดอะมิโนที่ 4 (D-alanine) ของสายที่สองผ่านพันธะเปปไทด์ กระบวนการนี้จะทำให้โครงสร้างแข็งแรงในแบคทีเรียแกรมบวก จะมีการเชื่อมพันธะเปปไทด์ให้แข็งแรงเพิ่มขึ้น ด้วยการเติมกรดอะมิโนไกลซีน จำนวน 5 ตัว เรียกว่า pentaglycine bridge ทำหน้าที่เป็นสะพานเชื่อมระหว่างกรดอะมิโนทั้งสองตำแหน่ง เพื่อเพิ่มความแข็งแรงมากขึ้น

(ที่มา ดัดแปลงจาก “เอกสารอ้างอิง ที่ 7”)

ขั้นตอนการสร้างเปปทิโดไกลแคน

เปปทิโดไกลแคน ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของผนังเซลล์แบคทีเรีย กระบวนการสร้างเปปทิโดไกลแคน ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก⁸ (ดังแสดงในรูปที่ 1.2) ดังนี้

1. การสังเคราะห์สารตั้งต้นในไซโตพลาสซึม

ขั้นตอนแรกของการสร้างเปปทิโดไกลแคน เกิดขึ้นในไซโตพลาสซึม โดยเป็นการสร้างสารตั้งต้นเปปทิโดไกลแคนที่ประกอบด้วยสายเปปไทด์สั้น ๆ เริ่มจากการรวมตัวกันระหว่างยูริดีนไดฟอสเฟต-กรดเอ็นอะซิทิลกลูโคซามีน (UDP-GlcNAc) กับยูริดีนไดฟอสเฟต-กรดเอ็น-อะซิทิลมิวรามิก (UDP-MurNAc) และฟอสโฟอินอลไพรูเวต (phosphoenolpyruvate) ด้วยเอนไซม์ MurA และ MurB ภายหลังจะถูกเติมกรดอะมิโนอีกจำนวน 5 ตัวเข้าไปที่โมเลกุลของ UDP-MurNAc ด้วยเอนไซม์ MurC, Murl, MurD, MurE และ MurF ตามลำดับ เรียกว่า ยูริดีนไดฟอสเฟต-กรดเอ็น-อะซิทิลมิวรามิก-เพนตะเปปไทด์ (UDP-MurNAc-pentapeptide)⁹

2. การขนส่งหน่วยย่อยผ่านเยื่อหุ้มเซลล์

ในการลำเลียงหน่วยย่อยของเปปทิโดไกลแคนออกไปด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ จะอาศัยไขมันพาหะ (lipid carrier) ได้แก่ แบคโตพรีนอลฟอสเฟต (bactoprenol phosphate) ซึ่งไขมันพาหะนี้จะถูกรวมเข้ากับ UDP-MurNAc-pentapeptide ด้วยการทำงานของเอนไซม์ MraY เกิดเป็น **Lipid I** จากนั้น MurG จะเติม GlcNAc จาก UDP-GlcNAc ลงบน Lipid I เกิดเป็น bactoprenol-pyrophosphate-GlcNAc-MurNAc-pentapeptide ("**Lipid II**") หลังจากนั้น Lipid II (ที่นำพาสายเปปทิโดไกลแคนหน่วยย่อย) จะถูกส่งผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยเอนไซม์ฟลิปเปส (flippase) เช่น MurJ ไปยังด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ หรือบริเวณเพอริพลาสซึมในแบคทีเรียแกรมลบ^{9,10}

3. การเชื่อมสายเปปทิโดไกลแคน

กระบวนการพอลิเมอไรเซชัน (polymerization) ของ Lipid II เกิดขึ้นที่บริเวณด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ อาศัย 2 ปฏิกริยา ได้แก่

3.1 Polymerization - การเชื่อมสายพอลิเมอร์ของน้ำตาล

การเชื่อมสายเปปทิโดไกลแคนหน่วยย่อย อาศัยเอนไซม์ทรานส์ไกลโคซิเลส (transglycosylase) ทำให้เกิดการเชื่อมระหว่างหมู่ น้ำตาลในสายไกลแคน (GlcNAc) จาก Lipid II เข้าไปยังน้ำตาล MurNAc ของสายไกลแคนที่ถูกสร้างอยู่ในเพอริพลาสซึมด้วยพันธะไกลโคซิดิก การเชื่อมต่อนี้จะทำให้สายไกลแคนมีความยาวเพิ่มมากขึ้น^{9,10}

หลังจากปฏิกิริยา transglycosylation เกิดขึ้น bactoprenol จะหลุดออกจาก pyrophosphate ได้เป็น undecaprenyl pyrophosphate และจะมีการตัดหมู่ฟอสเฟตออกก่อนเพื่อให้อยู่ในรูปที่แอคทีฟที่สามารถนำกลับไปใช้ใหม่ได้ในไซโตพลาสซึม¹¹

3.2 Cross-linking – การเชื่อมโยงข้ามสายเปปไทด์

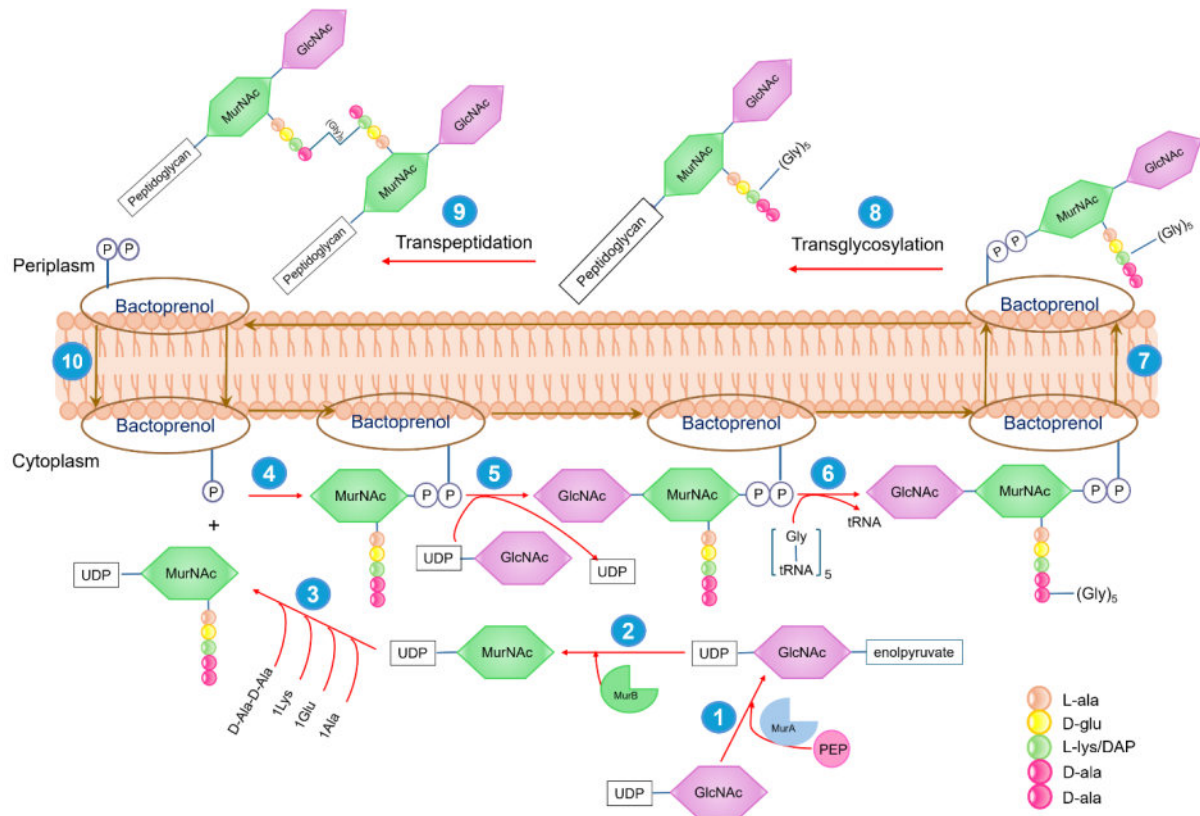
ขั้นตอนนี้เป็นกระบวนการเชื่อมสายเปปไทด์ให้เกิดการ cross-link ระหว่างสายไกลแคนสองสายที่อยู่ติดกัน ทำให้มีโครงสร้างเหมือนร่างแหที่ยึดติดกัน ส่งผลให้ผนังเซลล์มีความแข็งแรงและคงตัว (รูปที่ 1.2 ขั้นตอนที่ 9) กระบวนการ cross-link อาศัยการทำงานของเอนไซม์ทรานส์เปปติเดส (transpeptidase) 2 ชนิด ได้แก่ D,D-transpeptidases (penicillin-binding proteins; PBPs) และ L,D-transpeptidases (LDTs) โดย D,D-transpeptidases เป็นเอนไซม์หลักในการทำให้เกิดการ cross-link ระหว่างกรดอะมิโนตัวที่ 4 ของสายเปปไทโดไกลแคนเส้นหนึ่ง กับกรดอะมิโนตัวที่ 3 ของสายเปปไทโดไกลแคนอีกเส้นหนึ่ง (4→3 cross-link) ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้ว แบคทีเรียจะใช้เอนไซม์ D,D-transpeptidases ในการ cross-link ในขณะที่ LDTs ทำให้เกิดการเชื่อมสายแบบ 3→3 cross-link จะพบได้เป็นส่วนน้อยในแบคทีเรียบางชนิด ซึ่งจะเกิดภายใต้สภาวะที่มีแรงกดดัน แต่การ cross-link แบบนี้สามารถทำให้เปปไทโดไกลแคนมีความทนต่อยาในกลุ่มเบตา-แลคแทมได้^{9,10,12}

ในเชื่อมโยงสายเปปไทด์ในแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบมีข้อแตกต่าง ดังนี้

- ในแบคทีเรียแกรมบวก โดยส่วนใหญ่จะเป็นการเชื่อมกันระหว่าง D-ala ของสายไกลแคนเส้นแรก กับ L-lys ของสายไกลแคนเส้นที่สอง โดยมี “pentaglycine bridge” (ที่เดิมในขั้นตอนที่ 2) เป็นตัวเชื่อม ทำให้มีความแข็งแรงของโครงสร้างผนังเซลล์เพิ่มขึ้น
- ในแบคทีเรียแกรมลบ การเชื่อมจะเกิดขึ้นโดยตรงระหว่าง D-ala (กรดอะมิโนตัวที่ 4) และ DAP (กรดอะมิโนตัวที่ 3) ด้วยพันธะเปปไทด์

ในขณะที่มีการเชื่อมระหว่างสายไกลแคนสองสายด้วยพันธะเปปไทด์ เอนไซม์ D,D-carboxypeptidase จะทำการตัดกรดอะมิโน D-ala ตัวที่ 5 ออกจากสายเพนตะเปปไทด์ (รูป 1.1A) คงเหลือเป็นเตตระเปปไทด์⁷

เอนไซม์ทั้ง transglycosylase, D,D-transpeptidase และ carboxypeptidase เป็นเป้าหมายของยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบตา-แลคแทม (β -lactam) จึงเรียกเอนไซม์เหล่านี้ว่าเป็น **penicillin-binding proteins (PBPs)**



รูปที่ 1.2 กระบวนการสร้างเปปติโดไกลแคน

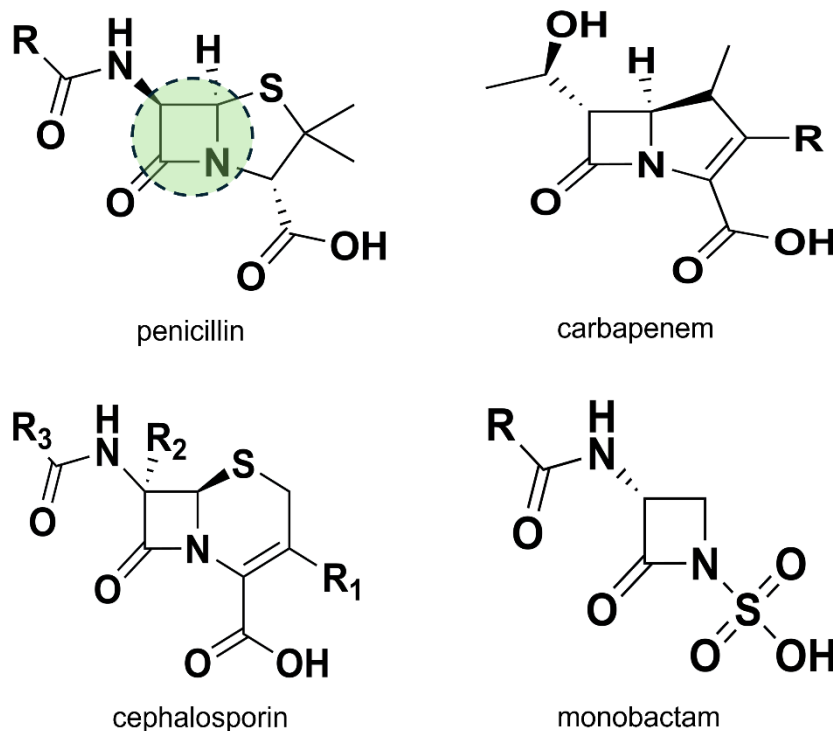
- 1) การสร้างสารตั้งต้นในไซโตพลาสซึม โดย UDP-GlcNAc เข้าร่วมกับ phosphoenolpyruvate (PEP) ด้วยเอนไซม์ MurA ได้เป็น UDP-GlcNAc-enolpyruvate
- 2) UDP-GlcNAc-enolpyruvate ถูกรีดิวซ์ด้วยเอนไซม์ MurB ได้เป็น UDP-MurNAc
- 3) มีการเติมกรดอะมิโนเข้าไปที่ละชนิด ด้วยเอนไซม์ MurC, MurI, MurD, MurE, และ MurF ได้เป็น UDP-MurNAc-pentapeptide
- 4) เกิดการรวมกับ bactoprenol phosphate ได้เป็น bactoprenol-MurNAc-pentapeptide เพื่อเตรียมส่งออกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์

- 5) GlcNAc ถูกรวมกับ bactoprenol-MurNAc-pentapeptide ได้เป็นน้ำตาลไดแซคคาไรด์หน่วยย่อยของเปปทิโดไกลแคน ที่เรียกว่า bactoprenol-GlcNAc-MurNAc-pentapeptide
 - 6) ในแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *S. aureus* มีการเติมไกลซินเข้าไปจำนวน 5 ตัวเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของโครงสร้างเปปทิโดไกลแคน
 - 7) ไขมัน bactoprenol มีการนำส่งสาย GlcNAc-MurNAc-pentapeptide ออกนอกเซลล์
 - 8) สายเปปทิโดไกลแคนมีการเชื่อมกันระหว่าง MurNAc-pentapeptide ของสายเปปทิโดไกลแคนใหม่กับ GlcNAc ของสายเปปทิโดไกลแคนอีกเส้นด้วยเอนไซม์ transglycosylase
 - 9) เกิดการเชื่อมกันระหว่างสายเปปทิโดไกลแคนแต่ละสาย ด้วยเอนไซม์ transpeptidase เรียกว่าปฏิกิริยา transpeptidation ระหว่างกรดอะมิโนตัวที่ 4 ของสายเปปทิโดไกลแคนที่สร้างขึ้นใหม่ กับกรดอะมิโนตัวที่ 3 ของสายเปปทิโดไกลแคนอีกเส้น นอกจากนี้ กรดอะมิโน D-alanine ตัวที่ 5 จะถูกตัดออกไปด้วยเอนไซม์ D,D carboxypeptidase
 - 10) Bactoprenol เคลื่อนที่กลับเข้าไปในไซโตพลาสซึม เพื่อใช้ในการขนส่งซ้ำต่อไป โดยมีการสูญเสียฟอสเฟตไปจำนวน 1 หมู่ ทำให้ได้เป็น bactoprenol phosphate
- (ที่มา ดัดแปลงจาก “เอกสารอ้างอิง ที่ 8”)

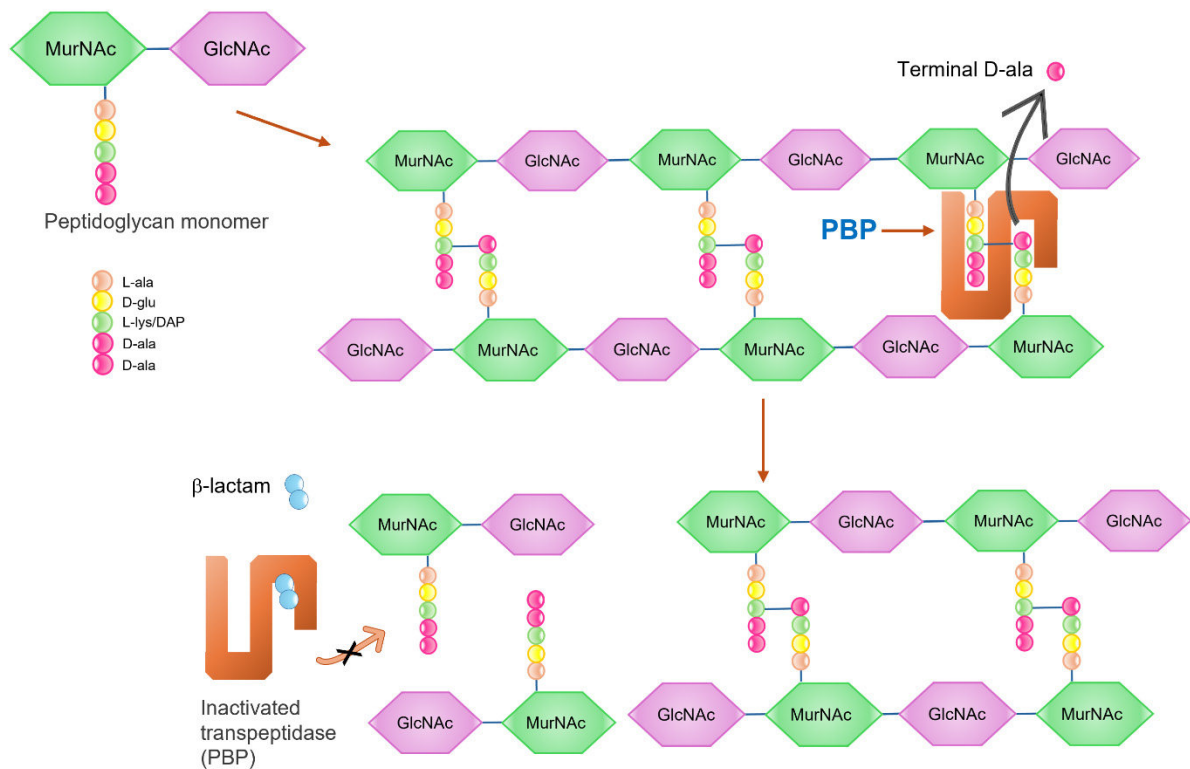
ตัวอย่างยาปฏิชีวนะที่มีผลต่อการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ ได้แก่

1. เบตา-แลคแทม (β -lactam)

ยาเบตา-แลคแทมจัดเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มใหญ่ ที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรีย โดยยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ ยากลุ่มนี้มีการนำไปใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากมีความสามารถแบบ broad spectrum สามารถทำลายเชื้อได้หลายชนิด โครงสร้างหลักของยากลุ่มนี้จะมีลักษณะส่วนหนึ่งที่เหมือนกัน คือ การมีวงแหวนเบตาแลคแทม (β -lactam ring) (รูปที่ 1.3) ซึ่งถือว่ามีโครงสร้างใกล้เคียงกับ D-ala-D-ala ที่พบในสายเปปไทโดไกลแคน¹³ ทำให้ยาเบตา-แลคแทม (เช่น เพนิซิลลิน) สามารถแย่งจับกับเอนไซม์ transpeptidase (penicillin-binding protein) ได้ ส่งผลให้เอนไซม์นี้ไม่สามารถทำการเชื่อมสายเปปไทด์ของเปปไทโดไกลแคนได้ตามปกติ กระบวนการ **transpeptidation** จึงถูกขัดขวาง¹⁴ (รูปที่ 1.4) กระบวนการสร้างผนังเซลล์จึงหยุดชะงัก ไม่สามารถแบ่งตัวได้ เมื่อผนังเซลล์ไม่สมบูรณ์เพียงพอ เซลล์จะสูญเสียโครงสร้างที่ช่วยต้านแรงดันออสโมติก ทำให้เซลล์ตายในที่สุดจากผลของเอนไซม์ออโตไลซิน (autolysin) ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นมาเพื่อทำลายผนังเซลล์ที่อ่อนแอ ตัวอย่างยาที่อยู่ในกลุ่มเบตา-แลคแทมที่มีความสำคัญ¹⁵ ได้แก่



รูปที่ 1.3 โครงสร้างของยาปฏิชีวนะต่าง ๆ ของยาเบตา-แลคแทม (β -lactam) ยาในกลุ่มนี้มีโครงสร้างวงแหวนเบตา-แลคแทมที่เหมือนกัน



รูปที่ 1.4 กลไกการออกฤทธิ์ของยาเบตา-แลคแทม ออกฤทธิ์โดยจับกับเอนไซม์ transpeptidase (PBP) ทำให้ยับยั้งการเชื่อมพันธะ (cross-link) ของสายเปปทิโดไกลแคนทั้งสองสาย ส่งผลให้ผนังเซลล์ไม่สามารถถูกสร้างขึ้นได้อย่างสมบูรณ์และถูกเอนไซม์ autolysin ทำลายเซลล์ลงในที่สุด (MurNAc: N-acetylmuramic acid; GlcNAc: N-acetylglucosamine; PBP: penicillin-binding protein)

(ที่มา ดัดแปลงจาก “เอกสารอ้างอิง ที่ 16”)

1.1 เพนิซิลลิน (penicillins)

เพนิซิลลินเป็นยาปฏิชีวนะชนิดแรกที่ถูกพบและมีการใช้ทั่วโลกมาเป็นเวลานาน ในปี พ.ศ. 2471 นักวิทยาศาสตร์ อเล็กซานเดอร์ เฟลมมิง ได้ค้นพบยาเพนิซิลลินเป็นครั้งแรก ซึ่งเป็นการค้นพบโดยบังเอิญจากการเพาะเลี้ยงเชื้อรา *Penicillium notatum* ในจานเพาะเลี้ยง และสังเกตเห็นว่าโคโลนีของเชื้อรายับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย ภายหลังได้มีการพัฒนายาเพนิซิลลินชนิดต่าง ๆ ซึ่งสามารถจำแนกได้หลายกลุ่ม ซึ่งมีโครงสร้างหลักประกอบด้วย 6-กรดอะมิโนเพนิซิลลิก (6-aminopenicillanic acid) ที่ประกอบด้วยวงแหวนเบตา-แลคแทมและวงแหวนไทอะโซลิดีน (thiazolidine ring) โดยวงแหวนเบตา-แลคแทมเป็นองค์ประกอบสำคัญที่ทำให้ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย¹⁷ เพนิซิลลินถูกแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มหลักตามความสามารถในการออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียและความไวต่อเอนไซม์เพนิซิลลินเนส (penicillinase) ดังนี้

1.1.1 เพนิซิลลินที่ได้จากธรรมชาติ (natural penicillins)

ยากลุ่มนี้ได้มาจากการสกัดจากธรรมชาติจากเชื้อรา *Penicillium* มีฤทธิ์แคบ ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมบวกที่ไม่สร้างเอนไซม์เพนิซิลลินเนสเป็นหลัก ในแบคทีเรียบางชนิดที่สร้างเอนไซม์เพนิซิลลินเนส (จัดเป็นเอนไซม์เบตา-แลคตาเมส) มีคุณสมบัติสามารถทำลายวงแหวนเบตา-แลคแทม ทำให้ยานี้ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{16,18} ตัวอย่างยาสำคัญในกลุ่มนี้ ได้แก่

- เพนิซิลลิน จี (penicillin G): ไม่ทนกรดในกระเพาะอาหาร จึงนิยมใช้รูปแบบยาฉีด
- เพนิซิลลิน วี (penicillin V): สามารถทนกรดได้ดีกว่า นิยมใช้ในรูปแบบรับประทาน

1.1.2 เพนิซิลลินที่ทนเพนิซิลลินเนส (penicillinase-resistant penicillins)

เพนิซิลลินที่ทนเพนิซิลลินเนสจัดเป็นยาถึงสังเคราะห์ เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาเพนิซิลลินที่สกัดจากเชื้อรา *Penicillium chrysogenum* โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มีความทนต่อเอนไซม์เบตา-แลคตาเมส (เพนิซิลลินเนส) ตัวอย่างเช่น เมทิซิลลิน (methicillin) ออกซาซิลลิน (oxacillin) คลอกซาซิลลิน (cloxacillin) และ ไดคลอกซาซิลลิน (dicloxacillin) เป็นต้น ดังนั้น ยากลุ่มนี้จึงใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดในบริเวณผิวหนัง เนื้อเยื่ออ่อน และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวก โดยเฉพาะ *S. aureus* ที่สร้างเอนไซม์เพนิซิลลินเนส แต่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อแบคทีเรียแกรมลบ^{16,19}

1.1.3 เพนิซิลลินที่มีฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum penicillins หรือ aminopenicillins)

ยาอะมิโนเพนิซิลลิน เป็นยาที่นิยมอย่างแพร่หลายใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย จัดเป็นอนุพันธ์ของยาเพนิซิลลินที่มีการเพิ่มหมู่อะมิโนเข้าไปในสายโซ่ด้านข้างของโครงสร้าง 6-aminopenicillanic acid

ทำให้ยามีความสามารถในการออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งสามารถครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบได้มากขึ้น เช่น *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* และ *Proteus mirabilis* เนื่องจากโมเลกุลยาสามารถซึมเข้าไปในบริเวณเยื่อหุ้มด้านนอกของแบคทีเรียแกรมลบได้ดีขึ้น ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้บ่อย ได้แก่ อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) และแอมพิซิลลิน (ampicillin) เนื่องจากยาในกลุ่มนี้สามารถถูกขับออกทางไตและมีความเข้มข้นในปัสสาวะสูง ทำให้ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ *Enterococcus* spp. นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างและระบบทางเดินอาหารได้อีกด้วย^{19,20}

การที่อะมิโนเพนิซิลลินมีโครงสร้างเป็นวงแหวนไทอะโซลิดีน เหมือนกับเพนิซิลลินที่ได้จากธรรมชาติ ทำให้มีความไวต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์เบตา-แลคตาเมส จึงได้มีการใช้นี้ร่วมกับตัวยับยั้งเอนไซม์เบตา-แลคตาเมส (β -lactamase inhibitors) เช่น แอมพิซิลลิน/กรดคลาวูลานิก (clavulanic acid) หรือแอมพิซิลลิน/ซัลแบคแทม (sulbactam) เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่สร้างเพนิซิลลิเนส²¹

1.1.4 เพนิซิลลินที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างมาก (extended-spectrum penicillins หรือ anti-pseudomonal penicillins)

ยาเพนิซิลลินรุ่นที่ 4 นี้เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ ที่ดัดแปลงจากเพนิซิลลินที่ได้จากธรรมชาติ โดยมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ที่กว้างขึ้น มีการมุ่งเป้าเพื่อรักษาโรคติดเชื้อจาก *Pseudomonas aeruginosa* เหมาะในการรักษาการติดเชื้อทางระบบหายใจ เช่น ปอดอักเสบและโรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) รวมถึงการติดเชื้อในกระแสเลือด การพัฒนายาเพนิซิลลินกลุ่มใหม่นี้ ทำให้ยาสามารถผ่านเข้าชั้นผนังเซลล์ชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบเข้าไปออกฤทธิ์ที่เป้าหมายภายในเซลล์ได้ การดัดแปลงโครงสร้างยา มี 2 แบบ ได้แก่

- คาร์บอกซีเพนิซิลลิน (carboxypenicillins) เกิดการเติมหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) เข้าไปสายโซ่ตำแหน่งที่ 6 ของวงแหวนเพนิซิลานิก (penicillanic acid nucleus) ทำให้เกิดควมมีขั้ว (polarity) มากขึ้น และสามารถซึมผ่านช่องพอรินของเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบได้ดีขึ้น ตัวอย่างเช่น ยาคาร์เบนนิซิลลิน (carbenicillin) และ ไทคาร์ซิลลิน (ticarcillin) ออกฤทธิ์ได้ดีต่อแบคทีเรียวงศ์ *Enterobacteriaceae* และ *P. aeruginosa*¹⁶
- ยูเรอิดเพนิซิลลิน (ureidopenicillins) เช่น พิเพอราซิลลิน (piperacillin) เกิดจากการเติมหมู่ยูเรีย (-NH-CO-NH) หรืออนุพันธ์ของยูเรียในสายโซ่ด้านข้างของโครงสร้างเพนิซิลลิน ส่งผลให้ยาสามารถซึมผ่านพอรินของเยื่อหุ้มชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบได้ดีขึ้น ทำให้มีขอบเขตการออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ *P. aeruginosa* รวมทั้งออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแบคทีเรียไม่ใช้ออกซิเจน

(anaerobes) บางชนิดได้ เมื่อเทียบกับยาคาร์บอกซีเพนิซิลลินแล้ว ยูเรอโดเพนิซิลลินมีข้อดีคือมีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือดน้อยกว่า และมีขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างขึ้น โดยเฉพาะต่อเชื้อ *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. และ *Klebsiella* spp. ในทางคลินิกมักใช้ร่วมกับสารยับยั้งเบตา-แลคแทม เช่น ทาโซแบคแทม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์เบตา-แลคตาเมส จึงนิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแกรมลบรุนแรงในโรงพยาบาล^{22,23}

1.2 เซฟาโลสปอริน (cephalosporins) และเซฟามัยซิน (cephamycins)

เซฟาโลสปอรินเป็นยาในกลุ่มเบตา-แลคแทม ที่มีการใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อจากทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ โครงสร้างประกอบด้วยวงแหวนซีเฟม (cephem nucleus) ที่ประกอบด้วยวงแหวนเบตา-แลคแทมเชื่อมกับวงแหวนไดไฮโดรไทอะซีน (dihydrothiazine ring) ซึ่งมีโครงสร้างที่คล้ายกับยาเพนิซิลลิน ในขณะที่เซฟามัยซิน (cephamycins) มีโครงสร้างใกล้เคียงกับเซฟาโลสปอริน แต่ในโครงสร้างซีเฟม (cephem nucleus) มีหมู่เมทอกซี (methoxy group) มาแทนที่ (ตำแหน่ง 7 α) ทำให้ยาสามารถทนต่อเอนไซม์เบตา-แลคตาเมสได้ดีขึ้น จึงเป็นเหตุผลทำให้ยาเซฟามัยซินมีประสิทธิภาพต่อแบคทีเรียบางชนิดที่ดื้อต่อยาเซฟาโลสปอริน กลไกในการออกฤทธิ์ของยาทั้งสองกลุ่มนี้เหมือนกัน คือ เข้าไปจับกับ PBPs ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ในขั้นตอนสุดท้ายของการสร้างผนังเซลล์^{24,25} ส่งผลให้เซลล์แบคทีเรียตายลง

เซฟาโลสปอรินมีการพัฒนาและปรับปรุงประสิทธิภาพของยา โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามขอบเขตการออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรีย ได้เป็น 5 รุ่น (generation)^{26,27} ดังนี้

- **เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 (first-generation cephalosporins)** ได้แก่ เซฟาโลทิน (cephalothin), เซฟาเลซิน (cephalexin) และเซฟาโซลิน (cefazolin) มีความสามารถในการออกฤทธิ์ได้ดีต่อแบคทีเรียแกรมบวก แต่ออกฤทธิ์ได้จำกัดต่อแบคทีเรียแกรมลบ จึงไม่แนะนำให้ใช้ในทางคลินิกต่อการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบเนื่องจากมีขอบเขตการออกฤทธิ์ที่แคบ ในทางคลินิกยาในกลุ่มนี้นิยมใช้ในการรักษาการติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนที่ไม่ซับซ้อน^{27,28}

- **เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 (second-generation cephalosporins)** ประกอบด้วย 2 กลุ่มย่อย คือ ยารุ่นที่ 2 ของเซฟาโลสปอริน ได้แก่ เซฟูรอกซิม (cefuroxime) และเซฟโปรซิล (cefprozil) และกลุ่มยาเซฟามัยซิน ได้แก่ เซฟเมทาโซน (cefmetazole), เซฟอกซิทิน (cefoxitin) และเซฟอติแทน (cefotetan) ภายในกลุ่มย่อยแรก ยาเซฟูรอกซิมได้รับการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นครอบคลุมต่อเชื้อ *H. influenzae* และยังมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคไลม์ (Lyme disease) ในผู้ป่วยเด็กและคนตั้งครรภ์ สำหรับยาเซฟามัยซิน มีผลครอบคลุมเชื้อ *Bacteroides fragilis* ยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 นี้มีประสิทธิภาพต่อแบคทีเรียแกรมบวก