หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ความรู้เบื้องต้นและบทความที่เกี่ยวข้อง

ยาต้านจุลชีพ

เป็นเวลากว่า 2500 ปีมาแล้ว ที่มนุษย์พบว่าเชื้อจุลินทรีย์บางชนิดจะสร้างสารที่มีคุณสมบัติเป็นยาต้านจุลชีพ แต่การนำยาต้านจุลชีพมาใช้อย่างจริงจังเป็นครั้งแรกเริ่มขึ้นในปี 1898 โดยชาวเยอรมันชื่อ Emmerich ภายหลังจาก Alexander Fleming ได้ค้นพบยา Penicillin แล้วได้มีการค้นพบยาต้านจุลชีพอีกหลายชนิดมากขึ้นเรื่อย ๆ ปัจจุบันยาต้านจุลชีพแบ่งเป็น 2 พวกใหญ่ ๆ คือ พวกที่ผลิตขึ้นจากเชื้อจุลินทรีย์ เช่น Ampicillin, Neomycin, Tetracycline อีกพวกหนึ่งได้แก่พวกที่สังเคราะห์ขึ้นด้วยกระบวนการทางเคมีเช่นยา Sulfamethoxazole,Trimethoprim เป็นต้น

การใช้ยาต้านจุลชีพในปัจจุบัน อาจแบ่งจุดประสงค์ได้เป็น 2 ประการคือ การนำไปใช้เพื่อรักษาโรคติดเชื้อ และการนำไปใช้เพื่อจุดประสงค์อื่น ๆ เช่น การใช้ในการป้องกันโรค เป็นต้น

การใช้ยาต้านจุลชีพ ในการเป็นยารักษาโรคติดเชื้อ *E. coli*

โดยปกติแล้วเชื้อ *E. coli* เป็น normal flora ที่พบในท่อทางเดินอาหารทั้งในมนุษย์และสัตว์ แต่ในบางครั้งเชื้อ *E. coli* เองก็อาจเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในคนหรือสัตว์ได้เช่น การอักเสบของกระเพาะปัสสาวะในคน หรือ โรคท้องร่วงในไก่ เป็นต้น (Wray และ Morris, 1989) มียาต้านจุลชีพหลายชนิดที่นิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อ *E. coli* เช่น Ampicillin, Chloramphenicol, Colistin, Sulfonamides, Cotrimoxazole, Tetracycline, Streptomycin, Neomycin เป็นต้น Ampicillin นิยมใช้ในการรักษา การติดเชื้อของท่อน้ำดี,Chloramphenical ใช้ในการรักษา การติดเชื้อที่

ผิวนอกของเยื่อตาขาว และ หนังตาอักเสบ,Cotrimoxazole ใช้ในการรักษาโรคท้องร่วงอย่างเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากเชื้อพวก enteropathogenic *E. coli* (EPEC), Tetracycline ใช้ในการรักษา โรคติดเชื้อแบคทีเรียรูปแท่ง เป็นต้น

อย่างไรก็ดี ในการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพชนิดใด มีข้อที่ต้องคำนึงถึงหลายประการเช่นในกรณีของการเลือกใช้ยาในคน สิ่งที่ต้องคำนึงถึงได้แก่ ประสิทธิภาพในการรักษา ความปลอดภัยทางด้านพิษและผลข้างเคียงของยา สำหรับในสัตว์นอกจากในเรื่องผลของการรักษาหรือความปลอดภัยในการใช้แล้ว ยังจะต้องคำนึงถึงผลของยาที่มีต่ออัตราการเจริญเติบโต ผลต่ออัตราการวางไข่ และราคาเนื่องจากต้องใช้ในปริมาณมาก เป็นต้น

มีข้อน่าสังเกตบางประการ สำหรับการใช้ยาในคนและในปศุสัตว์ คือ ในการรักษาโรคติดเชื้อในคนมักนิยมใช้ยาเพียง 1 หรือ 2 ชนิดร่วมกัน ขณะที่ในกรณีของปศุสัตว์แล้วมักจะมีการใช้ยา 2 ชนิดหรือมากกว่า 2 ชนิดร่วมกัน เช่น

สูตรยา Neomed (Neomycin + Tetracycline HCl)

Cofamycin (Spiramycin + Colistin)

C.D.N.P (Chloramphenicol + Dihydrostreptomycin + Neomycin + Prednisolone)

หรือ Kaobiotic (Neomycin+ Sulfaguanidine+Sulfadiazine + Sulfamerazine + Sulfathiazole + Kaolin + Pectin) เป็นต้น

การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อจุดประสงค์อื่น ๆ นอกเหนือจากการใช้รักษาโรคติดเชื้อ

ในปัจจุบันนี้ นอกจากการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อการรักษาโรคติดเชื้อแล้ว ยังมีการนำยาต้านจุลชีพไปใช้เพื่อจุดประสงค์อื่น ๆ เช่น การใช้เพื่อป้องกันโรคติดเชื้อ การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเร่งการเจริญเติบโตในสัตว์เลี้ยง การควบคุมโรคพืช หรือการใช้เป็นสารถนอมอาหาร เป็นต้น (Kanai,1983; Hinton และ Linton,1983; WHO,1983a)

การใช้ยาต้านจุลชีพในการป้องกันการติดเชื้อ

สำหรับในคนแล้ว การใช้ยาต้านจุลชีพในการป้องกันการติดเชื้อไม่ค่อยเป็นที่นิยมนัก โดยทั่วไปจะมีการใช้ก็เมื่อมีหลักฐานแน่ชัดแล้วว่า การใช้ยาป้องกันจะสามารถลดความถี่หรือลดโอกาสในการติดเชื้อลงได้ หรือการติดเชื้อจะก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อผู้ป่วยได้ (WHO,1983b) เช่น การใช้ยา Cotrimoxazole ในขนาดต่ำเป็นระยะเวลานานเพื่อป้องกันการกลับเป็นใหม่ของโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ในประเทศไทย เป็นต้น สถานการณ์เช่นนี้จะแตกต่างกันในกรณีของสัตว์เลี้ยงมาก ซึ่งการใช้ยาต้านจุลชีพในการป้องกันการติดเชื้อเป็นที่นิยมแพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในไก่ หมู วัว ตัวอย่าง การใช้ยา Tylan premix 10 + Sulfa ซึ่งประกอบด้วยยา Tyrosin phosphate + Sulfamethazine ในการป้องกันโรคท้องร่วง ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *Vibrio, E. coli, Salmonella* หรือการใช้ Chloramphenicol ในการป้องกันการติดเชื้อทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด เป็นต้น

การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเร่งการเจริญเติบโตในสัตว์

การศึกษาถึงผลของยาต้านจุลชีพต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ ได้เริ่มขึ้นโดย Moore และคณะในปี 1946 (Goldberg,1964) ซึ่งผลการศึกษาในครั้งนั้นได้แสดงให้เห็นว่า การเติมยาต้านจุลชีพลงในอาหารสัตว์สามารถเพิ่มอัตราการเจริญเติบโตในสัตว์ได้ จากผลการศึกษาในเรื่องเหล่านี้ทำให้มีการใช้ยาต้านจุลชีพผสมในอาหารเพื่อเร่งการเจริญของสัตว์มากขึ้นเรื่อย ๆ และในปัจจุบันก็มีการใช้กันอย่างกว้างขวางจนเป็นเรื่องปกติธรรมดาและเป็นที่ยอมรับทั้งทางด้านเกษตรกรเอง และทางด้านนักวิชาการหรือเจ้าหน้าที่ของทางราชการ เช่นในประเทศอังกฤษได้มีการใช้สูตรอาหารที่ประกอบด้วย Tetracycline และPenicillin ในขนาดต่ำ ๆ (น้อยกว่า100 $\mu g/ml$)ติดต่อกันมาตั้งแต่ก่อนปี 1953 (Smith, 1968) ในสหรัฐอเมริกา ทางราชการได้ประกาศถึงชนิดและขนาดของยาต้านจุลชีพที่อนุญาตให้ใช้ในการผสมในอาหารสัตว์ สำหรับในประเทศไทย กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ได้แนะนำยาต้านจุลชีพหลายชนิดเพื่อใช้ผสมในอาหารสัตว์ เช่น Aroparcin, Chlortetracycline, Enramycin, Lincomycin, Nitrovin,Oxytetracycline, Spiramycin, Tylosin และ

Zinc-bacitracin เป็นต้น

การใช้ยาต้านจุลชีพผสมในอาหารเพื่อเร่งการเจริญเติบโต มีหลักการหรือข้อควรคำนึงถึงบางประการ คือ การใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเร่งการเจริญเติบโตของสัตว์ จะได้ผลดีสำหรับสัตว์ที่ยังเล็กอยู่ และขนาดของยาที่ใช้จะใช้ในขนาดต่ำ ๆ เท่านั้น

การใช้ยาต้านจุลชีพผสมอาหารเพื่อเร่งการเจริญในสัตว์ ได้ก่อให้เกิดปัญหาสำคัญทั้งต่อวงการผู้เลี้ยงสัตว์เอง และต่อวงการแพทย์ซึ่ง ได้แก่ปัญหาการดื้อยาในสัตว์ที่ได้รับอาหารผสมยาต้านจุลชีพ ผลการศึกษาของบุคคลหลาย ๆ ท่านได้แสดงให้เห็นถึงปัญหาดังกล่าว เช่น US National Research Council ได้รายงานว่า การใช้ยาต้านจุลชีพในขนาดต่ำ ๆ เป็นเวลานานติดต่อกัน โดยการผสมกับอาหารสัตว์จะเป็นผลให้อัตราการดื้อยาในสัตว์สูงขึ้น หลังจากนี้ก็ได้มีรายงานหลายฉบับซึ่งรายงานผลสอดคล้องกับผลการวิจัยดังกล่าว เช่น ผลการศึกษาของ Suzuki และคณะ (1970) ได้รายงานว่าอัตราการดื้อยาใน ไก่ และหมู ซึ่งเป็นสัตว์เลี้ยงที่มักจะได้รับอาหารที่ผสมยาต้านจุลชีพเพื่อเร่งการเจริญเติบโตจะสูงกว่าพวก แพะ แกะ ซึ่งเป็นสัตว์ที่ไม่มีการใช้อาหารผสมยาต้านจุลชีพ และก่อนหน้านี้ Smith และ Crabb (1957) ได้รายงานผลการทดลองซึ่งให้ผลการทดลองเช่นเดียวกัน โดยพบว่าอัตราการดื้อยาในหมูจะสูงกว่าในแกะ และ นก ซึ่งเป็นสัตว์ที่ไม่มีการใช้อาหารผสมยาต้านจุลชีพ และรายงานที่สำคัญฉบับหนึ่งได้แก่ผลการศึกษาของ Wells และ Jame (1973) ซึ่งพบว่าในหมูกลุ่มที่ได้รับอาหารที่ผสมยาต้านจุลชีพ จะมีอัตราการดื้อยาสูงกว่าในหมูกลุ่มที่ไม่ได้รับอาหารผสมยาต้านจุลชีพ และในรายงานฉบับเดียวกันยังได้รายงานผลการศึกษาที่สำคัญต่อวงการแพทย์ โดยพบว่าเมื่อทำการเปรียบเทียบอัตราการดื้อยาในคน ซึ่งสัมผัสใกล้ชิดกับหมูที่ได้รับอาหารผสมยาต้านจุลชีพ กับในคนซึ่งใกล้ชิดกับหมูที่ไม่ได้รับอาหารผสมยาต้านจุลชีพ พบว่าอัตราการดื้อยาในคนกลุ่มแรกจะสูงกว่าในคนกลุ่มหลัง

ปัญหาการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเร่งการเจริญเติบโตของสัตว์ในประเทศไทย ที่สำคัญ คือความเข้าใจผิดของเกษตรกรโดยเกษตรกรมีความเชื่อว่ายิ่งใช้ยาต้านจุลชีพในขนาดที่สูงก็จะทำให้อัตราการเจริญสูงขึ้น ซึ่งแท้ที่จริงแล้วการใช้ยาในขนาดที่สูงไม่ได้มีประสิทธิภาพในการเร่งการเจริญได้สูงกว่าการใช้ยาในขนาดต่ำ ๆ ที่เหมาะสมแต่อย่างใด ทั้งยังก่อให้เกิดปัญหาตามมา เช่น ทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากขึ้น เกิดปัญหาการตกค้างของยาต้านจุลชีพในเนื้อสัตว์ การเกิดการดื้อยาในสัตว์นั้น ๆ ซึ่งท้ายที่สุดก็ก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาในคนตามมา เป็นต้น

การใช้ยาต้านจุลชีพในการควบคุมโรคพืช

ในปัจจุบันได้มีการใช้ยาต้านจุลชีพบางชนิดเพื่อที่จะป้องกันและรักษาโรคพืชที่มีสาเหตุมาจากเชื้อราหรือเชื้อแบคทีเรีย Streptomycin เป็นยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้ในการป้องกันและรักษาโรคพืชที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรีย ขณะที่ Griseofulvin และ Cyclohexamide เป็นยาต้านจุลชีพที่นิยมใช้ป้องกันและรักษาโรคพืชที่มีสาเหตุจากเชื้อรา

การใช้ยาต้านจุลชีพในการเป็นสารถนอมอาหาร

ยาต้านจุลชีพ ได้ถูกนำมาใช้เป็นสารถนอมอาหารเพื่อที่จะยืดระยะเวลา เน่าเสีย และป้องกันการเพิ่มจำนวนของเชื้อจุลินทรีย์ในอาหารหลาย ๆ ชนิดได้แก่อาหารกระป๋อง ผลิตภัณฑ์จากนม เนื้อสด ผักและผลไม้ ปลาและอาหารทะเล เป็นต้น

ตัวอย่างของการใช้ยาต้านจุลชีพ ในการเป็นสารถนอมอาหาร ได้แก่การที่องค์การอนามัยโลก (1963) ได้แนะนำให้ใช้ยา Chlortetracycline และ Oxytetracycline ในการยืดระยะเวลาเน่าเสีย ในอาหารสดเป็นต้น

ปัญหาของการใช้ยาต้านจุลชีพ

เป็นเวลากว่า 30 ปี หลังจากการค้นพบยาต้านจุลชีพเป็นครั้งแรก การนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในการบำบัดรักษาโรคติดเชื้อชนิดต่าง ๆ ได้ยังประโยชน์อย่างอเนกอนันต์ต่อทั้งคนและสัตว์ อย่างไรก็ดียังมีปัญหาหลายประการในการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ และปัญหาที่สำคัญที่สุดได้แก่ ปัญหาการดื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อจุลชีพชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรีย ปัจจุบันปัญหาการดื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อแบคทีเรีย จัดว่าเป็นปัญหาสำคัญที่สุดของการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในวงการแพทย์

ในกลุ่มเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพ และก่อให้เกิดปัญหาที่สำคัญที่สุดได้แก่ เชื้อพวก Staphylococci และพวก gram-negative bacteria ในตระกูล *Enterobacteriaceae* (Mitsuhashi,1971) เชื้อ Staphylococci สายพันธุ์ที่ดื้อ

ยาต้านจุลชีพตรวจพบครั้งแรกเมื่อต้นปี ค.ศ. 1950 หลังจากนั้นก็มีรายงานการตรวจพบเชื้อดังกล่าวจากหลาย ๆ แห่ง อันแสดงถึงการแพร่กระจายของเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพไปทั่วทุกมุมโลก ได้มีการพยายามที่จะแก้ปัญหาการดื้อยาดังกล่าวโดยการสังเคราะห์ยาใหม่ ๆ ที่สามารถจะต้านเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยานี้ เช่น Cloxacillin และ Methicillin เป็นต้น แต่ในปัจจุบันเริ่มมีรายงานการตรวจพบเชื้อ Staphylococci ที่ดื้อต่อยา Methicillin รายงานที่สำคัญชิ้นหนึ่งได้แก่ ผลการศึกษาของ สีลม และคณะ (1988) ได้รายงานถึงการตรวจพบการแพร่ระบาดของเชื้อ *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา Methicillin ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

นอกจากเชื้อ Staphylococci แล้ว gram-negative bacteria หลายชนิดโดยเฉพาะพวก *Klebsiella* spp. , *Proteus* spp. และ *Pseudomonas aeruginosa* ก็พบว่าเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิด septic infections ในโรงพยาบาลเช่นกัน

รูปแบบการดื้อต่อยาต้านจุลชีพ

รูปแบบการดื้อต่อยาต้านจุลชีพแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะคือ

Inherent resistance การดื้อยาลักษณะนี้จะพบได้บ่อยในกลุ่ม gram-negative bacteria ซึ่งพบว่าเชื้อในกลุ่มนี้จะดื้อต่อยาบางชนิด เช่น ยาในกลุ่ม Macrolides,Lincomycin, Rifamycin, Vancomycin, Bacitracin เป็นต้น ซึ่งการดื้อต่อยาเหล่านี้เป็นผลมาจาก การที่ยาเหล่านี้มีความสามารถในการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อได้น้อยจนระดับยาในเซลล์ไม่สูงพอที่จะยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

Acquired resistance การดื้อยาในลักษณะนี้เป็นการดื้อยาในภายหลังจากเดิมที่ยาสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียนั้น ๆ ได้ แต่เมื่อมีการใช้ยากันอย่างกว้างขวางและติดต่อกันเป็นเวลานานทำให้เกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยานั้น ๆ ขึ้น ซึ่งสามารถแบ่งสาเหตุของการเกิดแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาได้ 2 สาเหตุ คือ

1. Spontaneous mutation

การเกิดเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาโดยวิธีนี้เกิดจากการที่เชื้อแบคทีเรียที่ไวต่อยา สัมผัสกับยาชนิดนั้น ๆ ซ้ำติดต่อกันเป็นเวลานาน ก่อให้เกิด

การกลายพันธุ์ไปเป็นสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา ซึ่งพบว่าอัตราการเกิดการกลายพันธุ์ค่อนข้างต่ำ คือ ประมาณ 1 ใน 10^7 เซลล์เท่านั้น

2. Drug resistant-plasmid transfering

ในบางครั้งหลังจากการนำยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ ๆ มาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อพบว่าสามารถตรวจพบเชื้อที่ดื้อต่อยานั้น ๆ เกิดขึ้นได้ ทั้ง ๆ ที่มีการใช้ยาติดต่อกันในเวลาที่ไม่นานนัก การดื้อยาลักษณะนี้เกิดจากการถ่ายทอดพลาสมิดที่มียีนที่ควบคุมการดื้อยาระหว่างแบคทีเรียตัวหนึ่งไปยังแบคทีเรียอีกตัวหนึ่ง ซึ่งการเกิดการดื้อยาโดยสาเหตุนี้ มีความสำคัญมากกว่าการดื้อยาเนื่องจากการเกิด spontaneous mutation ด้วยเหตุผลหลายประการ คือ

2.1 สามารถก่อให้เกิดการดื้อยาขึ้นได้แม้ว่าแบคทีเรียนั้นจะไม่เคยสัมผัสยาชนิดนั้นมาก่อนเลย

2.2 การถ่ายทอดการดื้อยาอาจจะเกิดขึ้นได้ระหว่างแบคทีเรียชนิดเดียวกัน และแบคทีเรียต่างชนิดดังผลการศึกษาของ Ochiai และคณะ (1959) Klmura และSawada (1959) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า เชื้อ *E. coli* นอกจากจะสามารถถ่ายทอดการดื้อยาให้แก่เชื้อ *E. coli* ด้วยกันเองได้แล้ว ยังสามารถถ่ายทอดการดื้อยาให้แก่เชื้อ *Shigella* ได้อีกด้วย

ปัจจุบันเราพบว่าเชื้อ gram-negative bacteria ในตระกูล *Enterobacteriaceae* เช่น *E.coli, Shigella, Salmonella, Pseudomonas* สามารถถ่ายทอดการดื้อยาระหว่างกันได้

2.3 มีการถ่ายทอดการดื้อยาจากสัตว์ชนิดหนึ่งไปยังสัตว์อีกชนิดหนึ่งได้ และปัญหาที่สำคัญทางการแพทย์ คือ การถ่ายทอดการดื้อยาจากสัตว์เลี้ยงไปยังคน และก่อปัญหาการเกิดการดื้อยาของเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคในคน (รูปที่ 1) ซึ่งจากการศึกษาของ Wells และ James (1973) พบว่าเชื้อ *E. coli* ในหมูที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพสามารถถ่ายทอดการดื้อยาไปยังมนุษย์ได้โดยอาจเกิดจากการสัมผัสใกล้ชิดต่อสัตว์เลี้ยงโดยตรงหรือการรับประทานผลิตภัณฑ์จากสัตว์นั้น ๆ เช่นพวกไส้กรอกเป็นต้น (Moorhouse และคณะ,1969) นอกจากนั้นมีรายงานหลายๆ ฉบับได้รายงานผลการศึกษาในลักษณะเดียวกันเช่นการศึกษาของLevy, Fitzgerald,และ Macone, (1976) ซึ่งรายงานการถ่ายทอดการดื้อยาจากไก่ไปยังเกษตรกรผู้เลี้ยง ในทางตรงกันข้าม Wells และ James (1972) ได้รายงานการที่หมูในฟาร์มเลี้ยงได้รับการถ่าย

ทอดการดื้อยาจากผู้เลี้ยง นอกจากการถ่ายทอดการดื้อยาระหว่างสัตว์กับสัตว์ด้วยกันแล้ว Kanai และคณะ (1983) ยังได้แสดงถึงการถ่ายทอดการดื้อยาจากสิ่งแวดล้อมไปยังไก่อีกด้วย (รูปที่ 2)

2.4 อาจมีการถ่ายทอดการดื้อยาได้ครั้งละหลาย ๆชนิดพร้อมกันเป็นผลให้เชื้อสายพันธุ์ที่ได้รับการถ่ายทอดการดื้อยามีการดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด จากการศึกษาของ Kanai และคณะในปี 1983 ได้รายงานผลการศึกษาการถ่ายทอดพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาทั้งในคน และในไก่ พบว่าโดยส่วนใหญ่จะมีการถ่ายทอดพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาเพียง 1 หรือ 2 ชนิด แต่ก็มีเชื้อ *E. coli* เป็นจำนวน 3.5 % และ 18.4 % ที่มีการถ่ายทอดพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาตั้งแต่ 4 ชนิดขึ้นไป

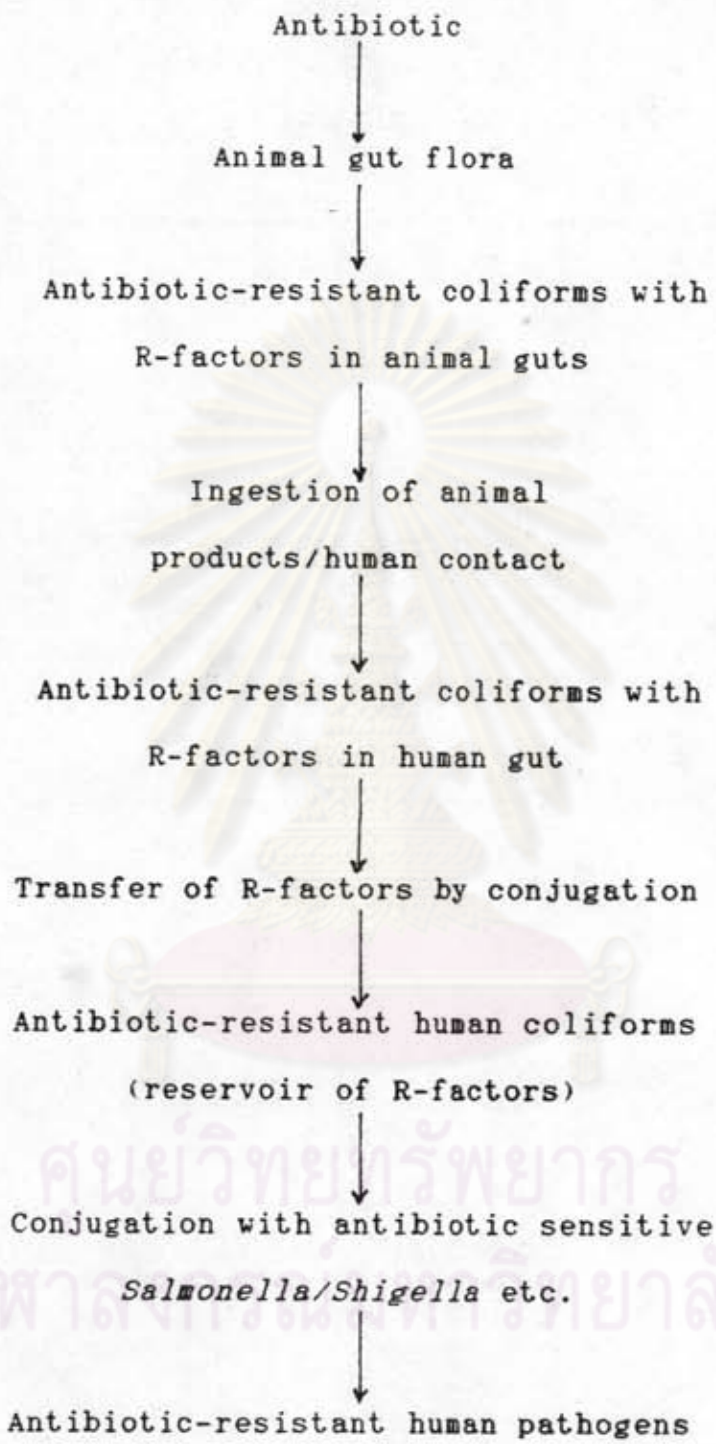
2.5 การถ่ายทอดการดื้อยาโดยวิธีนี้ จะสามารถก่อให้จำนวนเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและมีการแพร่กระจายไปได้อย่างกว้างขวางแม้ในสถานที่ที่ห่างไกลกัน

วิธีการถ่ายทอดการดื้อยาโดยพลาสมิดนี้แบ่งได้เป็น 3 วิธีด้วยกันคือ transformation, transduction และ conjugation

Transformation การถ่ายทอดพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาโดยวิธีนี้เกิดจากการที่ donor cell ปลดปล่อย free soluble DNA ซึ่งมียีนที่ควบคุมการดื้อยาอยู่ออกมา โดยอาจจะปลดปล่อยจาก donor cell ที่ยังมีชีวิตอยู่ หรือเป็นผลเนื่องจากเซลล์ตายและมีการสลายตัวของเยื่อหุ้มเซลล์ หลังจากนั้น free soluble DNA ก็จะไปเกาะติดกับผนังเซลล์ ของ recipient cell และแทรกผ่านเข้าไปในเซลล์ และแทรกตัวเข้าไปใน chromosome ของ recipient cell เป็นผลให้ recipient cell ได้รับยีนที่ควบคุมการดื้อยา และเกิดการดื้อยาขึ้น

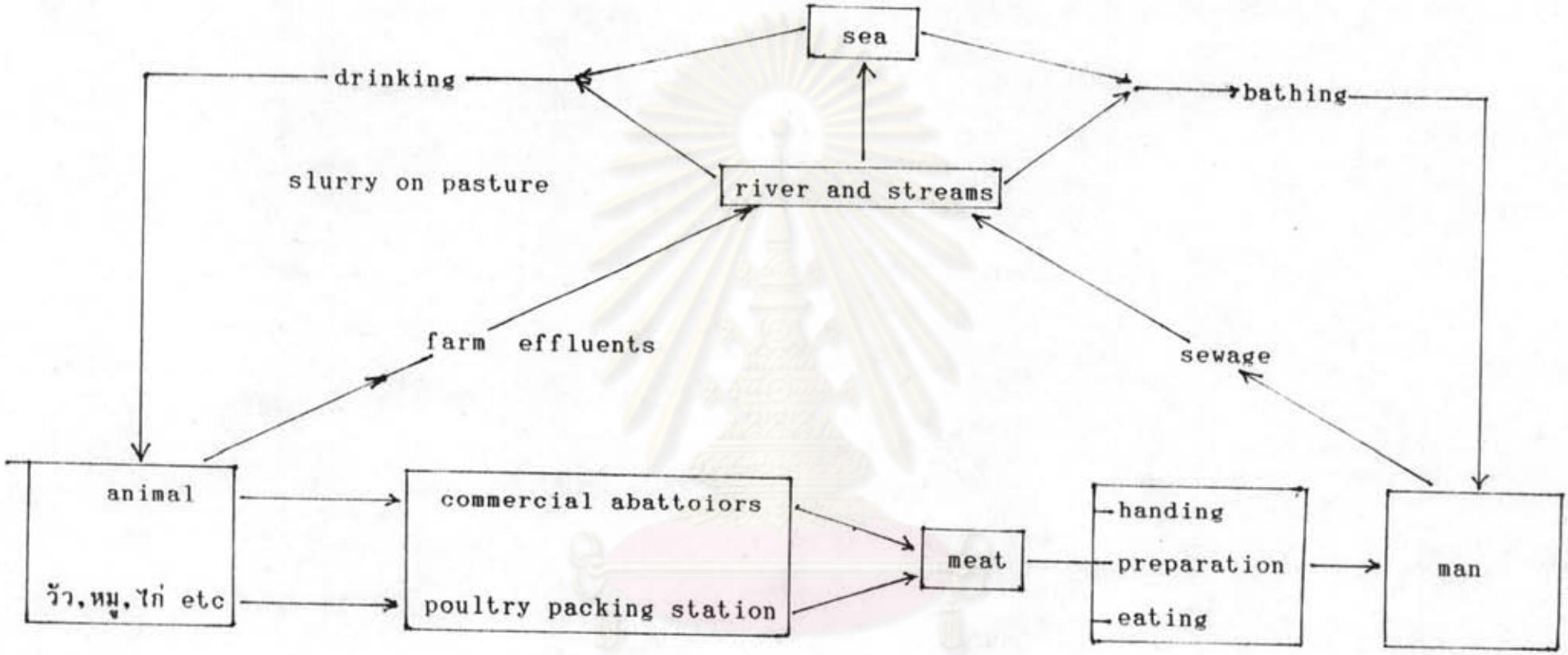
Transduction การถ่ายทอดการดื้อยาโดยวิธีนี้จะเป็นการถ่ายทอดโดยอาศัย phage (หรือ bacteriophage) เป็นตัวพาพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาจากเชื้อแบคทีเรียตัวหนึ่งไปยังเชื้อแบคทีเรียอีกตัวหนึ่ง ซึ่งมีขั้นตอนดังนี้คือ

1. phage รุกเข้าไปในเชื้อแบคทีเรียซึ่งมีพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาต่อยาอยู่จากนั้น phage จะบังคับให้มีการสร้างองค์ประกอบต่าง ๆ ของ phage



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 1 แผนภูมิอธิบายสมมุติฐาน ของการถ่ายทอดการดื้อยาจากสัตว์ ไปยังคน



<u>รูปที่</u> 2 แสดงการแพร่เชื้อ *E. coli* ระหว่าง คน, สัตว์ และ สิ่งแวดล้อม (แหล่งน้ำธรรมชาติ)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ในขั้นตอน assembly พลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่มีความยาวใกล้เคียงกับ DNA ของ phage จะถูกห่อหุ้มด้วย protein coat ซึ่ง phage ที่มีพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาเป็นองค์ประกอบนี้ เรียกว่า transduction particle

3. Transduction particle จะออกจากแบคทีเรียตัวเดิมและเข้าไปในแบคทีเรียตัวใหม่และมีการปลดปล่อย DNA ของมันซึ่งก็คือพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยานั่นเอง

4. พลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาก็จะเกิด recombinates กับ DNA ของแบคทีเรียตัวใหม่ เป็นผลให้แบคทีเรียตัวใหม่เกิดการดื้อยา

การถ่ายทอดการดื้อยาโดยวิธี transduction นี้มีความสำคัญในกลุ่ม gram positive bacteria มากกว่า gram negative bacteria โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *Staphylococcus aureus*

Conjugation การถ่ายทอดพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาโดยวิธี conjugation เป็นการถ่ายทอดโดยการสัมผัสกันโดยตรงระหว่างเซลล์แบคทีเรียที่ทำหน้าที่เป็นตัวให้กับเซลล์แบคทีเรียที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับ ซึ่งการถ่ายทอดโดยวิธีนี้จะเป็นวิธีสำคัญสำหรับเชื้อ gram negative bacteria รวมทั้งเชื้อ *E. coli* ด้วย ซึ่งการถ่ายทอดพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* นำเสนอเป็นครั้งแรกในปี 1946 โดยนักพันธุ์ศาสตร์ 2 คน คือ Lederbery และ Tatum การถ่ายทอดพลาสมิดโดยวิธี conjugation มีขั้นตอนดังนี้คือ

ก) donor cell จะสร้างโครงสร้างพิเศษได้แก่ pili ซึ่งจะไปเกาะกับผนังเซลล์ของ recipient cell

ข) จากนั้นจะมีการส่งผ่านสาย DNA พลาสมิด 1 สายจากสายคู่ของ DNA จาก donor cell ผ่าน pili ไปยัง recipient cell

ค) DNA สายเดี่ยวทั้งใน donor cell และ recipient จะถูกสร้างเป็น double-stranded DNA โดยอาศัยเอ็นไซม์ DNA polymerases ซึ่งมีอยู่ในแบคทีเรียทั้ง 2 ตัว

หลังจากที่ recipient cell ได้รับพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาแล้วจะสามารถทำหน้าที่เป็น donor cell ถ่ายทอดพลาสมิดที่ควบคุมการดื้อยาไปยัง recipient cellตัวใหม่ต่อไปซึ่งผลจากการที่ recipient cell

สามารถทำหน้าที่เป็น donor cell ได้และ donor cell ตัวเดิมก็ยังคงสามารถถ่ายทอดการดื้อยาต่อไปได้ จึงทำให้การถ่ายทอดการดื้อยาโดยวิธีนี้ สามารถแพร่กระจายการดื้อยาไปได้อย่างรวดเร็วและกว้างขวางกว่าการถ่ายทอดการดื้อยาโดยวิธี transformation และ transduction

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Escherichia coli

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเชื้อ *E. coli*

E. coli เป็นเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งทางการแพทย์สามารถแยกเชื้อได้ครั้งแรกในปี 1885 โดยตั้งชื่อว่า"bacteriumcoli commune" (Cook,1974 และ Sussman,1985) เชื้อ *E. coli* จัดอยู่ในตระกูล *Enterobacteriaceae* เช่นเดียวกับเชื้อ *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonase* และ *Klebsiella* มีลักษณะเป็นเชื้อรูปแท่งสั้น ๆ และติดสีแดง เมื่อย้อมด้วยสีกรัม *E. coli* เป็นเชื้อประจำถิ่นที่พบในทางเดินอาหารของทั้งคนและสัตว์และพบได้ทั้งในผู้ใหญ่ ในเด็กทารกแรกเกิด ตัวเต็มวัยของสัตว์ และตัวอ่อนของสัตว์ ในกรณีของเด็กแรกเกิดจะได้รับเชื้อ *E. coli* จากแม่ ส่วนในตัวอ่อนของสัตว์จะได้รับ *E. coli* จากแม่และบางส่วนจะได้รับจากสิ่งแวดล้อมรอบ ๆ ด้วย (Well และ James, 1973) ในฐานะที่เป็นเชื้อประจำถิ่น *E. coli* มีประโยชน์ต่อ host หลายอย่างเช่น ทำหน้าที่ผลิตวิตามินบางชนิดให้แก่ host และที่สำคัญจะช่วยป้องกันการติดเชื้อและการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ก่อโรค อย่างไรก็ดีพบว่าในบางสภาวะหรือใน *E. coli* บางสายพันธุ์ก็สามารถก่อให้เกิดโรคในคนหรือสัตว์ได้ (Wray และ Morris,1989) ในคนเชื้อ *E. coli* อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดเยื่อบุช่องท้องอักเสบ โรคโลหิตเป็นพิษ ตับอักเสบ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และโรคติดเชื้ออื่น ๆ เชื้อ *E. coli* พบว่าเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในระบบทางเดินอาหารของสัตว์ในฟาร์มเลี้ยงหลายชนิด โดยเฉพาะพวกหมู วัว ไก่ (Cook, 1974) สำหรับในไก่ *E. coli* เป็นสาเหตุก่อให้เกิดโรคติดเชื้อที่สำคัญหลายชนิดเช่น โรคติดเชื้อทางเดินหายใจ การติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น

รูปร่างและลักษณะของเชื้อ *E. coli*

E. coli เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีรูปร่างเป็นแท่งสั้น ๆ และมีสีแดงเมื่อย้อม

017695

ด้วยสีกรัม ลักษณะเด่นของเชื้อ *E. coli* คือ จะมีโครงสร้างพวก pili ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการการถ่ายทอดพลาสมิดโดยวิธี conjugation และยังช่วยเพิ่มความสามารถในการยึดเกาะ epithelial surfaces ได้ นอกจาก pili แล้ว โครงสร้างที่พบได้บ่อยได้แก่ capsule หรือ microcapsule ในบางสายพันธุ์ยังพบมีการสร้าง polysaccharide slime อีกด้วย (Sussman,1985) *E.coli* เจริญได้ดีในอาหารธรรมดา เช่น Nutrient agar ใน selective media เช่น Eosin Methylene Blue agar (EMB) โคโลนีของ *E. coli* จะมีลักษณะเป็น metallic sheen และ *E. coli* จะให้โคโลนีสีชมพูเมื่อเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Mac Conkey agar

คุณสมบัติทางชีวเคมี

E. coli เป็นเชื้อแบคทีเรียที่จัดอยู่ในจำพวก facultative anaerobe สามารถเจริญได้ดีในอาหารธรรมดาหรืออาหารสังเคราะห์ที่มี glycerol หรือ glucoseเป็นแหล่งของคาร์บอน ลักษณะทางชีวเคมีส่วนมากจะใกล้เคียงกับแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ ในตระกูล *Enterobacteriaceae* แต่ก็มีลักษณะเฉพาะซึ่งใช้เป็นคุณสมบัติในการพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อ *E. coli* ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

การทำให้เกิดโรค

ในกลุ่ม *E. coli* สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคอาจแบ่งออกได้เป็น 4 ชนิด คือ Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), Enteroinvasive *E. coli* (EIEC), Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) และ Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC)

Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) แยกได้ครั้งแรกจากสัตว์ที่ป่วยด้วยโรคท้องร่วงในปี 1967 (Wachsmuth และคณะ,1983)ลักษณะเด่นของ ETEC คือ สามารถสร้าง enterotoxinได้ 2 ชนิดคือ heat-stable enterotoxin (ST) และ heat - labile enterotoxin (LT) ความสามารถในการสร้าง toxin

TEST or SUBSTRATE	ESCHERICHIEAE		EDWARDSIELLEAE	SALMONELLEAE			KLEBSIELLEAE									PROTEEAE					
								Enterobacter						Serratia	Pectobacterium	Proteus				Providencia	
	Escherichia	*Shigella*	*Edwardsiella*	*Salmonella*	*Arizona*	*Citrobacter*	*Klebsiella*	*cloacae*	*aerogenes*	*hafniae* 37C	*hafniae* 22C	*liquefaciens* 37C	*liquefaciens* 22C		22C	*vulgaris*	*mirabilis*	*morganii*	*rettgeri*	*alcalifaciens*	*stuartii*
INDOL	+	-or +	+	-	-	-	- or +	-	-	-	-	-	-	-	- or +	+	-	+	+	+	+
METHYL RED	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+ or -	-	+ or -	- or +	- or +	+ or -	+	+	+	+	+	+
VOGES - PROSKAUER	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+ or -	+	- or +	+ or -	+	- or +	-	- or +	-	-	-	-
SIMMONS'S CITRATE	-	-	-	d	+	+	+	+	+	(+) or -	d	+	+	+	d	d	+ or (+)	-	+	+	+
HYDROGEN SULFIDE (TSI)	-	-	+	+	+	+ or -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
UREASE	-	-	-	-	-	d[w]	+	+ or -	-	-	-	d	-	d[w]	d[w]	+	+	+	+	-	-
KCN	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+ or -	+	+	+	+	+	+
MOTILITY	+ or -	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	d	+	+	+ or -	+	+	+	+	+	+
GELATIN (22C)	-	-	-	-	(+)	-	-	(+)or -	- or (+)		-		+	+	+ or (+)	+ or (+)	+	-	-	-	-
LYSINE DECARBOXYLASE	d	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+ or -	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ARGININE DIHYDROLASE	d	- or (+)	-	(+)or +	+ or (+)	d	-	+	-	-	-	-	-	-	- or +	-	-	-	-	-	-
ORNITHINE DECARBOXYLASE	d	d[+]	+	+	+	d	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
PHENYLALANINE DEAMINASE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
MALONATE	-	-	-	-	+	d	+	+ or -	+ or -	+ or -	+ or -	-	-	-	- or +	-	-	-	-	-	-
GAS FROM GLUCOSE	+	-[2]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+ or -[3]	- or +	+ or -	+	d	- or +	+ or -	-
LACTOSE	+	-[+]	-	-	d	d	+	+	+	- or (+)	- or (+)	d	(+)	- or (+)	d	-	-	-	-	-	-
SUCROSE	d	-[+]	-	-	-	d	+	+	+	d	d	+	+	+	+	+	d	-	d	d	d
MANNITOL	+	+ or -	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+ or -	-	d
DULCITOL	d	d	-	d[2]	-	d	- or +	- or +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SALICIN	d	-	-	-	-	d	+	+ or (+)	+	d	d	+	+	+	+	d	d	-	d	-	-
ADONITOL	-	-	-	-	-	-	+ or -	- or +	+	-	-	d	d	d	-	-	-	-	d	+	-
INOSITOL	-	-	-	d	-	-	+	d	+	-	-	+	+	d	-	-	-	-	+	-	+
SORBITOL	+	d	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	d	-	d
ARABINOSE	+	d	-	+[2]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
RAFFINOSE	d	d	-	-	-	d	+	+	+	-	-	+	+	-	+ or (+)	-	-	-	-	-	-
RHAMNOSE	d	d	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	d	-	-	-	+ or -	-	-

(1) Certain biotypes of *S. flexneri* produce gas; *S. sonnei* cultures ferment lactose and sucrose slowly and decarboxylate ornithine.
(2) 3 types, *S. alkalescens-suis*, *S. arizonae* biotype Paratyphi A and Pullorum, and a few others ordinarily do not ferment dulcitol promptly. *S. choleraesuis* rare does not ferment arabinose.
(3) Gas volumes produced by cultures of *Serratia*, *Proteus*, and *Providencia* are small.

+, 90 (+) or more positive in 1 or 2 days. -, 90 percent or more negative. d, different biochemical types [+, (+), -]. (+), delayed positive. + or -, majority of cultures positive. - or +, majority negative. w, weakly positive reaction.

ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติทางชีวเคมี ของเชื้อแบคทีเรียในตระกูล *Enterobacteriaceae*

Test or Substrate	ESCHERICHIEAE						EDWARDSIELLEAE		
	Escherichia			*Shigella*			*Edwardsiella*		
	Sign	%+	(%+)*	Sign	%+	(%+)*	Sign	%+	(%+)*
Indol	+	98.6		- or +	39.8		+	99.1	
Methyl red	+	99.9		+	100		+	100	
Voges-Proskauer	-	0		-	0		-	0	
Simmons' citrate	-	0.2	(0.4)	-	0		-	0	
Hydrogen sulfide (TSIA)	-	0		-	0		+	99.7	(0.3)
Urease	-	0		-	0		-	0	
KCN	-	2.4		-	0		-	0	
Motility	+ or -	69.1		-	0		+	98.2	
Gelatin (22C)	-	0		-	0		-	0	(0.3)
Lysine decarboxylase	d	88.7	(0.8)	-	0		+	100	
Arginine dihydrolase	d	17.6	(33.2)	- or (+)	9.5	(17.3)	-	0	(0.3)
Ornithine decarboxylase	d	64.2	(5.3)	d	20	(0.3)	+	100	
Phenylalanine deaminase	-	0		-	0		-	0	
Malonate	-	0		-	0		-	0	
Gas from glucose	+	91.1		-[1]	2.1		+	99.4	
Lactose	+	90.8	(5.1)	-[1]	0.3	(11.4)	-	0	
Sucrose	d	48.9	(5.6)	-[1]	0.9	(31.1)	-	0.3	
Mannitol	+	96.8		+ or -	80.5		-	0	
Dulcitol	d	49.5	(15)	d	5.4	(12.7)	-	0	
Salicin	d	40	(14)	-	0		-	0	(0.3[w])
Adonitol	-	5.6	(0.7)	-	0		-	0	
Inositol	-	1.1	(0.2)	-	0		-	0	
Sorbitol	+	93.4	(1.1)	d	29.1	(21.9)	-	0.3	
Arabinose	+	99.4	(0.3)	d	67.8	(11.2)	-	9.3	(0.3)
Raffinose	d	50.9	(1)	d	20.7	(19.1)	-	0	
Rhamnose	d	82.3	(2.5)	d	16.6	(6.1)	-	0	

* Figures in parenthese indicate delayed reactions (3 days or more).

[1] Certain biotypes of *S. flexneri* 6 produce gas; *S. sonnei* cultures ferment lactose and sucrose slowly and decarboxylate ornithine.

+, 90% or more positive in 1 or 2 days. -, 90% or more negative. d, different biochemical types [+, (+), -]. (+), delayed positive, + or -, majority of cultures positive. - or +, majority negative. w, weakly positive reaction.

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติทางชีวเคมี ของเชื้อ *E. coli*

ทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถถ่ายทอดได้โดยการถ่ายทอด plasmid ที่มียีนที่ควบคุมการสร้าง toxin จากเชื้อสายพันธุ์หนึ่งไปยังอีกสายพันธุ์หนึ่ง (Guerrant และคณะ, 1988) (Wachsmuth และคณะ, 1983)

ST และ LT จะเกี่ยวข้องกับการก่อให้เกิดอาการท้องร่วงแต่จากรายงานจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า enterotoxinเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอต่อการก่อให้เกิดอาการท้องร่วง แต่จะต้องประกอบด้วย virulence factors 2 ประการคือ

1. จะต้องมี adhesion organelles ซึ่งเรียกว่า fimbriae หรือ pili หรือ colonization factor ซึ่งจะช่วยให้เชื้อ ETEC ยึดเกาะกับเซลล์ของลำไส้ได้

2. จะต้องมีการสร้าง enterotoxin ได้แก่ ST และ LT ดังกล่าว

ETEC เป็นสาเหตุของการเกิด watery diarrhea ซึ่งอาการสำคัญได้แก่ถ่ายเหลวเป็นน้ำ ปวดท้องอย่างรุนแรง และอาการไข้ต่ำ ๆ สำหรับกลไกการเกิดโรคพบว่า enterotoxin จะทำให้มีการคัดหลั่งพวกเกลือแร่ต่าง ๆ ออกจากเซลล์ของลำไส้เป็นจำนวนมาก ทำให้มีการคั่งของน้ำในลำไส้

Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) เป็นเชื้อ *E. coli* อีกกลุ่มที่ก่อให้เกิดโรคท้องร่วงซึ่ง EIEC มีคุณสมบัติพิเศษที่สามารถรุกรานเข้าไปในเยื่อบุลำไส้เล็กได้ (Samsoneti, 1985; Carpenter, 1983) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดโรคท้องร่วงที่มีลักษณะเหมือนกับบิดไม่มีตัว ซึ่งเกิดจากเชื้อ *Shigella* อาการสำคัญได้แก่ อาการไข้สูง ปวดท้องอย่างรุนแรง และการถ่ายเป็นมูกเลือด (Levine และ Edelman, 1984)

ความสามารถในการรุกรานเซลล์พบว่าจะถูกควบคุมโดยยีนที่อยู่บนพลาสมิด

Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) เป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดโรคท้องร่วงในเด็กทารก (Levine และ Edelman, 1984) ซึ่งรู้จักกันในชื่อ "Cholera nostrans" และ "Summer diarrhea" แต่หลังจากปี 1956 ได้มีรายงานหลายฉบับซึ่งแสดงให้เห็นว่า EPEC ยังเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดโรคกระเพาะและลำไส้อักเสบ ลำไส้เล็กและ colon อักเสบในเด็กโตและผู้ใหญ่อีกด้วย อาการของโรค

ท้องร่วงที่เกิดจากเชื้อ EPEC ได้แก่ การถ่ายเหลวเป็นน้ำ อาการปวดท้องอย่างรุนแรง คลื่นไส้ อาเจียนและมีไข้ต่ำ ๆร่วมด้วย

สำหรับกลไกในการก่อให้เกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัดนัก แต่จากการศึกษาของ Polotsky และคณะในปี 1977 (พิณทิพย์ และคณะ,2531)ได้รายงานว่าการก่อให้เกิดโรคน่าจะเกี่ยวข้องกับการที่เชื้อ EPEC สามารถยึดเกาะกับเซลล์ของลำไส้และมีการทำลายโครงสร้างของ microvilli ของเซลล์ลำไส้ร่วมกับการสร้าง entero-toxin enterotoxin ที่ EPEC สร้างขึ้นจะมีลักษณะแตกต่างจาก ST LT ที่สร้างจากพวก ETEC O'Brien และคณะ(1982)พบว่า enterotoxin ของ EPEC มีคุณสมบัติเหมือนกับ shigella toxin เช่น ก่อให้เกิด พิษต่อเนื้อเยื่อประสาท พิษต่อเซลล์ และ พิษต่อลำไส้ เป็นต้น ซึ่งผลต่อระบบต่าง ๆ เหล่านี้สามารถทำให้หมดฤทธิ์ได้ด้วย antiserum สำหรับ shigella toxin

Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) เป็นเชื้อ *E. coli* ที่ก่อให้เกิดโรคท้องร่วงที่ค้นพบเป็นกลุ่มล่าสุด ในปี 1982 ซึ่งพบว่า EHEC เป็นสาเหตุก่อให้เกิด hemorrhagic colitis ซึ่งกลไกการก่อให้เกิดโรคพบว่า EHEC สามารถสร้าง cytotoxin ซึ่งมีลักษณะเหมือน shigella toxin แต่อาการทางคลินิคจะแตกต่างจากโรคท้องร่วงบิดไม่มีตัว เช่น ไม่พบอาการไข้สูงเหมือนในกรณีบิดไม่มีตัว และจะมีเลือดออกในปริมาณที่สูงกว่าในมูกเลือดของบิดไม่มีตัว

Berry และคณะ(1985)ได้ทำการศึกษาการติดเชื้อ EHEC ในสัตว์พบว่าเชื้อ EHEC สายพันธุ์0157:H7 สามารถเข้าไปอาศัยอยู่ใน cecum ของไก่ได้และจะมีความจำเพาะต่อส่วน proximal cacae ขณะที่อวัยวะอื่น ๆ หรือส่วนอื่นของทางเดินอาหารจะไม่ได้รับผลจากเชื้อ *E. coli* 0157:H7 ซึ่งจากผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าไก่อาจจะเป็น host รวมทั้งอาจจะเป็น reservoirs ของเชื้อ *E. coli* สายพันธุ์นี้

การดื้อต่อยาด้านจุลชีพของเชื้อ *E. coli*

E . coli เป็นเชื้อแบคทีเรียที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษาการดื้อต่อยามากที่สุดทั้งนี้อาจเป็นเพราะ การศึกษาในขั้นตอนต่าง ๆ เช่น การเก็บเชื้อตัวอย่าง

การแยกเชื้อ การเก็บรักษา การตรวจหาอัตราการดื้อยา ฯลฯ สามารถทำได้ง่าย ไม่ต้องใช้วัสดุอุปกรณ์ที่ยุ่งยากซับซ้อนมากนัก อีกประการหนึ่งการที่ *E. coli* เป็น normal flora ของคน และสัตว์ซึ่งจะได้รับผลจากการที่ hostของมันได้รับยาต้านจุลชีพโดยตรง จึงอาจใช้การดื้อยาของ *E. coli* เป็น indicator ที่ชี้ถึงการดื้อยาของกลุ่มตัวอย่างนั้น ๆ ได้ และอาจใช้เป็นข้อมูลในการคาดถึงสภาพการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคในกลุ่มตัวอย่างได้

สำหรับการศึกษาการดื้อต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากคนผลการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างกันเมื่อกลุ่มตัวอย่างมีลักษณะแตกต่างกัน เช่น การศึกษาของพิณทิพย์และคณะ (1988)ซึ่งทำการเก็บตัวอย่างจากคนโดยแยกเก็บจากตัวอย่าง 2 กลุ่มคือ กลุ่มเด็กอายุ 1 เดือน - 12 ปี และผู้ใหญ่อายุ 25 - 35 ปี พบว่าอัตราการดื้อยาของเชื้อจากทั้ง 2 กลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน โดยในเด็กอัตราการดื้อต่อยา Ampicillin , Chloramphenicol , Neomycin , Sulfamethoxazole และ Tetracycline เท่ากับ 29.6, 31.8, 13.5, 15.9 และ 40.9 % ตามลำดับ และในกลุ่มผู้ใหญ่อัตราดังกล่าว เท่ากับ 25.4, 28.9 , 11.4 , 13.4 และ 73.1 % ตามลำดับ แต่เมื่อมองผลโดยรวมแล้ว ในกลุ่มเด็กจะมีอัตราการดื้อยาต่ำกว่า คือเท่ากับ 43.2 % ขณะที่ในกลุ่มผู้ใหญ่อัตราการดื้อยาเท่ากับ 82.1 %

การศึกษาอัตราการดื้อยาของเชื้อที่แยกจากคนป่วยในโรงพยาบาล จะมีความแตกต่างกับการดื้อยาของเชื้อที่แยกได้จากคนปกติ การศึกษาของ ศิริประภาและคณะ (1985) ซึ่งทำการหาอัตราการดื้อยาของเชื้อ *E.coli* ที่แยกได้จากคนป่วยในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบว่าอัตราการดื้อยาต่อยา Ampicillin,Chloramphenicol, Colistin, Cotrimoxazole,Neomycin และ Tetracylineเท่ากับ 93.0, 57.0, 19.0, 39.0, 28.0 และ 77.0 % ตามลำดับ

นอกจากนี้ การเก็บเชื้อจากแหล่งที่แตกต่างกันก็อาจให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกัน เช่นการศึกษาของ Kanai และคณะในปี 1982 พบว่าเชื้อที่แยกจากคนปกติจะมีอัตราการดื้อต่อยา Ampicillin, Chloramphenicol, Neomycin, Sulfamethoxazole และ Tetracycline เท่ากับ 10.0, 0.0, 9.0, 28.0 และ 30.0 % ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของพิณทิพย์และคณะ (1988) ตามที่กล่าวแล้วเบื้องต้น

สำหรับการศึกษาการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากสัตว์ พบว่า

การดื้อยาในสัตว์ขึ้นกับปัจจัยหลาย ๆ อย่าง เช่น ชนิดของสัตว์และที่มาของสัตว์ตัวอย่าง อายุ สิ่งแวดล้อม และ สภาพการเลี้ยง เป็นต้น จากการศึกษาของ Kanai และคณะ (1983) พบว่าอัตราการดื้อยาของเชื้อ *E. coli* ที่แยกได้จากไก่, หมู, วัว และในคน เท่ากับ 42.0, 35.0, 20.0, 19.0 % ตามลำดับ การศึกษาของ Nakamura และคณะ (1981)พบว่าอัตราการดื้อยาของเชื้อที่แยกได้จากไก่ที่มาจากแหล่งต่างๆ กัน จะมีอัตราการดื้อยาแตกต่างกัน และในไก่แรกเกิดจะมีอัตราการดื้อยาต่ำกว่าอัตราการดื้อยาของไก่เมื่อมีอายุมากขึ้น และก่อนหน้านี้ในปี 1977 Suzuki และคณะได้ทำการศึกษาพบว่า อัตราการดื้อยาในสัตว์เคี้ยวเอื้อง เช่น แกะ แพะ วัว ควาย จะต่ำกว่าพวกไก่ และหมู ซึ่งผลดังกล่าวเกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพผสมในอาหารเพื่อเร่งการเจริญเติบโต ซึ่งมีการใช้กันอย่างกว้างขวางใน ไก่ และ หมู ขณะที่พวก สัตว์เคี้ยวเอื้อง จะไม่มีการใช้อาหารผสมยาดังกล่าว นอกจากปัจจัยดังกล่าวแล้วยังมีปัจจัยปลีกย่อยอีกหลายประการที่จะเป็นผลให้อัตราการดื้อยาในกลุ่มตัวอย่างแตกต่างกัน เช่น ความหนาแน่นในการเลี้ยง จะมีผลทำให้อัตราการดื้อยาของเชื้อที่แยกได้จากไก่ตัวอย่างนั้น ๆ แตกต่างกันสำหรับการศึกษา อัตราการดื้อยาในสิ่งแวดล้อมยังไม่ค่อยมีการศึกษามากนัก แต่ก็มีรายงานบางฉบับเช่นการศึกษาของ Kanai,Suzuki และ Shimizu, (1981) ซึ่งพบว่าสามารถตรวจพบเชื้อ *E. coli* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาทั้งในห่าน และสิ่งแวดล้อมรอบๆ ห่านนั้นได้ในอัตราที่สูง และในปีเดียวกัน Kanovi, Hashimato, และ Mitsuhashi ได้รายงานผลการศึกษาทำนองเดียวกัน ในการศึกษาอัตราการดื้อยาในนกบางชนิดในปี 1983 Kanaiและคณะได้รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างไก่ที่เลี้ยงในสิ่งแวดล้อมที่ปราศจากเชื้อกับไก่ที่เลี้ยงในสภาพสิ่งแวดล้อมปกติ พบว่าในกลุ่มหลังจะมีอัตราการดื้อยาสูงกว่าไก่ในกลุ่มแรก ดังนั้นจะเห็นได้ว่าไก่ในกลุ่มหลังอาจจะได้รับ การถ่ายทอดการดื้อยาจากสิ่งแวดล้อม ได้