Antimicrobial Resistance of Extended-Spectrum Cephalosporins and Fluoroquinolones in *Salmonella* spp.: Mechanism of Resistance and Epidemiology

Narong Nuanmuang and Aksarakorn Kummasook*

Division of Microbiology, Department of Medical Technology, School of Allied Health Sciences, University of Phayao, Phayao Province, Thailand

Abstract

Salmonella **is a pathogen responsible for salmonellosis, a world-wide public health concern. Most infections from this microbe are the results of ingestion of contaminated food. Treatment with drugs, such as cephalosporins or fluoroquinolones is recommended for infections when severe diarrhea is a symptom. Recently, however, there are several reports of** ***Salmonella*** **antimicrobial resistance to these two popular treatments. Cephalosporin resistance is usually due to the production of β-lactamases such as CTX-M, TEM, OXA and SHV etc. The β-lactam ring can be broken by those β-lactamases leading to the inhibition of antibiotic activity. There are several mechanisms of fluoroquinolones resistance, including 1) mutation of DNA gyrase and topoisomerase IV; 2) production of enzymes for hydrolyzing drugs, such as aminoglycoside acetyltransferase (AAC(6')-Ib-cr); 3) production of efflux pumps, OqxAB and QepA; and 4) production of proteins protecting DNA gyrase, such as Qnr. The purpose of this review was to focus on the current status of cephalosporin and fluoroquinolone resistance, including mechanism of resistance as well as epidemiology of the antimicrobial resistance.**

Keywords: *Salmonella* spp., Extended-spectrum cephalosporins, Fluoroquinolones, Antimicrobial resistance

---

***Corresponding author E-mail address:** akummasook@gmail.com

Received: April 12, 2018 Revised: May 18, 2018 Accepted: July 24, 2018

การดื้อยา Extended-spectrum cephalosporins และ Fluoroquinolones ของเชื้อ *Salmonella* spp.: กลไกการดื้อยาและระบาดวิทยา

ณรงค์ นวลเมือง และ อักษรากร คำมาสุข*

แขนงวิชาจุลชีววิทยาคลินิก สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา จังหวัดพะเยา

บทคัดย่อ

***Salmonella* spp. เป็นเชื้อก่อให้เกิดโรค salmonellosis และเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขทั่วโลก การติดต่อผ่านทางการรับประทานอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อ การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยโดยทั่วไปใช้ในกรณีติดเชื้อรุนแรง ยาที่ใช้ในการรักษาคือยากลุ่ม cephalosporins และ fluoroquinolones อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีรายงานจำนวนมากเกี่ยวกับการดื้อยาของเชื้อต่อยาข้างต้น โดยการดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อสร้างเอนไซม์ β-lactamases เช่น CTX-M, TEM, OXA และ SHV เพื่อทำลาย β-lactam ring ทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ส่วนการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones มีกลไกหลายชนิดเช่น 1) การกลายพันธุ์ของยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ DNA gyrase และ topoisomerase IV 2) การสร้างเอนไซม์ทำลายยา เช่น aminoglycoside acetyltransferase (AAC(6')-Ib-cr) 3) การสร้าง efflux pumps ได้แก่ OqxAB และ QepA และ 4) การสร้างโปรตีนช่วยปกป้อง DNA gyrase เช่น Qnr จุดประสงค์ของบทความนี้เพื่อสรุปสถานการณ์ปัจจุบันเกี่ยวกับยากลุ่ม cephalosporins และ fluoroquinolones ในด้านกลไกการดื้อยาและระบาดวิทยาของการดื้อยา**

คำสำคัญ: เชื้อ *Salmonella* spp., Extended-spectrum cephalosporins, Fluoroquinolones, การดื้อสารต้านจุลชีพ

***ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address:** akummasook@gmail.com

รับบทความ: 12 เมษายน 2561 แก้ไขบทความ: 18 พฤษภาคม 2561 รับตีพิมพ์บทความ: 24 กรกฎาคม 2561

บทนำ

Salmonella spp. เป็นเชื้อก่อให้เกิดโรค Salmonellosis และเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขทั่วโลก มีผู้ติดเชื้อประมาณ 94 ล้านคน และเสียชีวิตประมาณ 155,000 คนต่อปี[1] เชื้อ *Salmonella* ที่ก่อโรคบ่อย ได้แก่ *S.* Typhi และ *S.* Paratyphi ทำให้เกิดโรคไข้ไทฟอยด์และไข้พาราไทฟอยด์ตามลำดับ ข้อมูลสรุปสถานการณ์ ปี พ.ศ. 2560 จากสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขพบผู้ป่วยโรคไข้ไทฟอยด์และไข้พาราไทฟอยด์ประมาณ 1,200 ราย[2] ส่วนรายงานการติดเชื้อในกลุ่ม non-typhoid *Salmonella* (NTS) มีข้อมูลสรุปจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2560 พบเชื้อ NTS ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยประมาณ 7,500 ราย[3] โดยเชื้อก่อโรคที่สำคัญได้แก่ *S.* Typhimurium, *S.* Enteritidis, *S.* Choleraesuis ซึ่งมักทำให้เกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร การติดเชื้อในกระแสโลหิตและเยื่อหุ้มสมอง โดยส่วนใหญ่การติดเชื้อสามารถหายได้เอง การรักษาด้วยยาโดยทั่วไปจะใช้ในกรณีติดเชื้อรุนแรง เชื้อนี้มักติดต่อผ่านทางการกินอาหารที่ปนเปื้อนจากเนื้อสัตว์หรือมูลสัตว์ โดยสัตว์เป็นตัวกลางสำคัญในการแพร่กระจายเชื้อมาสู่คน และเป็นแหล่งสะสมของเชื้อดื้อต่อยากลุ่ม extended-spectrum cephalosporins (ESCs) และ/หรือ fluoroquinolones ซึ่งสาเหตุของการดื้อยาอาจเกิดจากการใช้สารต้านจุลชีพเกินความจำเป็น โดยไม่มีการควบคุมการใช้อย่างเหมาะสมทั้งในคนและปศุสัตว์ ก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาดังที่มีการรายงานในหลายพื้นที่ทั่วโลก[4-7]

Extended-spectrum cephalosporins และ fluoroquinolones เป็นกลุ่มยาที่มีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาการติดเชื้อแบบรุนแรงทั้งในสัตว์และในคน ได้แก่ เด็ก ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง[8, 9] การติดเชื้อสายพันธุ์ดื้อยาส่งผลเสียหลายประการ เช่น มีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น ค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงขึ้น และเพิ่มอัตราการแพร่กระจายเชื้อดื้อยาสู่ผู้ป่วยอื่นและสิ่งแวดล้อมมากขึ้น[10]

การดื้อต่อยากลุ่ม ESCs ส่วนมากเกิดจากเชื้อสร้างเอนไซม์ extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) ทำให้เกิดการดื้อยาแบบหลายขนาน (multidrug resistance; MDR) โดยชนิดของ ESBLs ที่พบบ่อย ได้แก่ CTX-M, TEM, SHV, PSE และ OXA ซึ่งยีนที่กำหนดการสร้างของเอนไซม์เหล่านี้อยู่บนพลาสมิด[11-14] การศึกษาพบ ESBLs ของ *Salmonella* spp. ที่แยกได้ในประเทศไทยมีประมาณร้อยละ 2.4 ส่วนใหญ่พบเป็นชนิด CTX-M-14[15, 16] ถึงแม้ว่าตามข้อกำหนดของ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ไม่ได้กำหนดให้ระบุการสร้าง ESBLs ของเชื้อลงในใบรายงานผลตรวจของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การทราบว่าเชื้อสามารถสร้าง ESBLs ยังมีความจำเป็นในด้านระบาดวิทยา และการควบคุมการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล

การดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ที่มีอัตราเพิ่มมากขึ้นทั่วโลก เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่กำหนดการสร้าง DNA gyrase และ topoisomerase IV ทำให้ยาไม่สามารถจับกับเอนไซม์นี้ ส่งผลให้เชื้อสามารถเจริญได้ การดื้อยาอาจเกิดจากการมียีน plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) ได้แก่ *qnrA, qnrB, qnrD, qnrS, aac(6')-Ib-cr* และ *oqxAB* เป็นต้น ซึ่งอาจจะทำให้มีการดื้อต่อยา ciprofloxacin (CIP) เช่น การดื้อต่อยา CIP ของ *S.* Typhi[17-20] การศึกษาการติดเชื้อ *Salmonella* spp. ในกระแสเลือดพบว่าเชื้อมีความไวที่ลดลงต่อยากลุ่ม fluoroquinolones (CIP)[21] เชื้อ *S.* Typhi และ *S.* Paratyphi ที่ลดความไวต่อยากลุ่ม fluoroquinolones มีความสำคัญทางคลินิก

ส่งผลต่อการรักษาที่นานขึ้น[17] จากข้อมูลการรักษาทางคลินิกชี้ให้เห็นว่าการติดเชื้อ *S.* Typhi ที่มีค่า MIC ของยา CIP ในปริมาณสูงขึ้น (> 0.06 μg/mL) ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาที่ลดลงทำให้ต้องใช้เวลารักษานานขึ้น และมีโอกาสที่การรักษาจะล้มเหลวสูงขึ้น[22]

การติดตามเฝ้าระวังการดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporins และ fluoroquinolones ในเชื้อ *Salmonella* มีความสำคัญต่อการควบคุมและการรักษาคนไข้ที่ติดเชื้อนี้ ดังนั้นบทความนี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ความรู้เรื่องการดื้อยา และแสดงข้อมูลด้านระบาดวิทยา เพื่อให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับเชื้อดื้อยานำไปใช้ประโยชน์ เห็นความสำคัญและตระหนักถึงปัญหาการดื้อยาของเชื้อ *Salmonella* spp.

1. กลไกการดื้อยา

1.1 กลไกการดื้อต่อยากลุ่ม Extended-spectrum cephalosporins

Extended-spectrum cephalosporins (ESCs) เป็นยากลุ่ม β-lactams ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย การดื้อต่อยาในกลุ่มนี้ มีกลไกหลัก 3 กลไกที่สำคัญ คือ 1) การลดความสามารถของยาในการซึมผ่านเยื่อหุ้มชั้นนอกของแบคทีเรีย 2) การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ penicillin-binding proteins (PBPs) และ 3) การสร้างเอนไซม์ β-lactamases ซึ่งถือเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการดื้อยาในเชื้อ *Salmonella* spp.[23]

β-lactamases สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม เอนไซม์ที่สำคัญ ได้แก่ ESBLs, carbapenemases และ AmpC โดยยีนที่กำหนดการแสดงออกของเอนไซม์เหล่านี้สามารถพบได้ทั้งบนโครโมโซมและ mobile genetic elements ได้แก่ plasmids, transposons และ integrons ยีนเหล่านี้จึงสามารถถูกส่งผ่านระหว่างเชื้อในสายพันธุ์เดียวกันหรือต่างสายพันธุ์ β-lactamases สามารถจำแนกได้ตาม Molecular Classification (Ambler) ออกเป็น 4 Class คือ Class A, B, C และ D โดยเอนไซม์ใน Class A, C และ D มีตำแหน่งของกรดอะมิโนเซอรีน (serine residue) เป็น active site ขณะที่ Class B ต้องการ zinc เป็น co-factor ช่วยในการทำงานของเอนไซม์ (zinc-dependent enzymes) นอกจากนี้ยังมีการจำแนกตาม Functional Classification (Bush-Jacoby-Medeiros) ซึ่งสามารถจำแนกออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่ม 1 ได้แก่ 1, 1e กลุ่ม 2 ได้แก่ 2a, 2b, 2be, 2br, 2ber, 2c, 2ce, 2e, 2f, 2d, 2de, 2df และกลุ่ม 3 ได้แก่ 3a, 3b โดยอาศัยความจำเพาะกับ substrates ได้แก่ ยา กลุ่ม penicillins, cephalosporins, monobactams และ carbapenems นอกจากนี้ยังอาศัยสมบัติการยับยั้งด้วยตัวยับยั้งที่แตกต่างกัน (inhibitor profiles) ได้แก่ β-lactamases inhibitors (clavulanic acid, sulbactam, tazobactam) และ EDTA[24-27] สรุปสมบัติของ β-lactamases จำแนกตาม Molecular & Functional Classification ไว้ใน Table 1

Class A ประกอบด้วยเอนไซม์หลายชนิด ได้แก่ CTX-M, TEM, SHV และ PSE เป็นต้น เอนไซม์เหล่านี้ถูกกำหนด การสร้างจากยีน $bla_{\text{CTX-M}}$, bla_{TEM}, bla_{SHV} และ bla_{PSE} ตามลำดับ ซึ่งมีรายงานการพบได้ทั้งบนโครโมโซม พลาสมิด transposons และ integrons เอนไซม์ใน Class A มีหลายชนิด อาจเป็น penicillinase, cephalosporinase หรือ carbapenemase โดย cephalosporinase ที่สำคัญ คือ ESBLs ที่ออกฤทธิ์ทำลายพันธะ amides และ esters ของยา cepharosporins รุ่นที่ 3 และ 4 (เช่น cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) และ monobactams (เช่น aztreonam) แต่ไม่สามารถสลาย cephamycins (เช่น cefoxitin และ cefotetan) และ carbapenems (เช่น imipenem, ertapenem,

Table 1 The classification of β-lactamases

Molecular Class. (Ambler)	Functional Class. (Bush)	Substrates	Inhibited by		Enzymes: member examples reported in *Salmonella*
			β-lactamase inhibitor[a]	EDTA	
A	2a	Penicillins	Yes	No	Penicillinase
	2b	Penicillins, some of the 1st gen. cephalosporins	Yes	No	Penicillinase: TEM-1, SHV-1
	2be	Penicillins, extended-spectrum cephalosporins, monobactam (excluding cephamycins)	Yes	No	Cephalosporinase (as ESBLs): CTX-M-2, -3, -9, -14, -15, -27, -53, -65, -104, -123, -125 TEM-20, -52 SHV-2a, -12
	2br	Penicillins, some of the 1st gen. cephalosporins	No	No	Penicillinase
	2ber	Penicillins, extended-spectrum cephalosporins, monobactam (excluding cephamycins)	No	No	Cephalosporinase
	2c	Carbenicillin	Yes	No	Carbenicillinase: PSE-1
	2ce	Carbenicillin, 4th gen. cephalosporins (cefepime, cefpirome)	Yes	No	Carbenicillinase
	2e	Extended-spectrum β-lactams (excluding cephamycins, monobactams)	Yes	No	Cephalosporinase
	2f	Carbapenems	Variable	No	Carbapenemase
B	3a	Carbapenems (excluding monobactams)	No	Yes	Carbapenemases
	3b	Carbapenems (excluding monobactams)	No	Yes	Carbapenemases
C	1	Penicillins, cephalosporins, cephamycins	No	No	Cephalosporinase: AmpC, CMY-2
	1e	Penicillins, extended-spectrum cephalosporins, cephamycins	No	No	Cephalosporinase
D	2d	Penicillins, cloxacillin	Variable	No	Oxacillinase: OXA-1
	2de	Penicillins, cloxacillin, extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Cephalosporinase
	2df	Penicillins, cloxacillin, carbapenems	Variable	No	Carbapenemases

Note: a; β-lactamase inhibitors: clavulanic acid, sulbactam, tazobactam
This table was modified from Rahman S, *et al*., 2018[27] and http:// www.lahey.org/Studies/.

meropenem) อย่างไรก็ตาม ESBLs ส่วนใหญ่จะถูกยับยั้งได้ด้วย β-lactamases inhibitors แต่ไม่ถูกยับยั้งด้วย EDTA[23-27] โดย CTX-M และ TEM เป็นชนิดที่พบได้บ่อย[11-14] ซึ่ง CTX-M สามารถแบ่งตามลำดับกรดอะมิโนได้ 5 กลุ่มย่อยคือ CTX-M-1, 2, 8, 9 และ 25 สำหรับ ESBLs ที่มีการรายงานใน *Salmonella* spp. เช่น CTX-M-14, CTX-M-27, TEM-20, TEM-52, SHV-2a และ SHV-12 เป็นต้น

Class B หรือเรียกว่า metallo-β-lactamases (MBLs) ประกอบด้วยเอนไซม์หลายชนิด ได้แก่ VIM, IMP, NDM และ IND เอนไซม์เหล่านี้ถูกกำหนดการสร้างจากยีน bla_{VIM}, bla_{IMP}, bla_{NDM} และ bla_{IND} ตามลำดับ ที่อยู่บนโครโมโซมหรือบนพลาสมิด เอนไซม์กลุ่มนี้มีสมบัติเป็น carbapenemase ย่อยสลายยา carbapenems เอนไซม์ไม่ถูกยับยั้งด้วย clavulanic acid แต่ถูกยับยั้งด้วย EDTA มีรายงานพบเอนไซม์ Class B ในเชื้อ *Salmonella* spp. น้อย[24-27]

Class C หรือเรียกว่า AmpC-type enzymes ถูกกำหนดการสร้างจากยีนที่อยู่บนโครโมโซม (chromosomal AmpC-β-lactamases) หรือบนพลาสมิดที่เรียกว่า plasmid-mediated AmpC β-lactamases (PABL) เอนไซม์กลุ่มนี้มีหลายชนิด เช่น AmpC และ CMY เป็นต้น มีสมบัติเป็น cepholosporinase ย่อยสลายยา cepholosporins เอนไซม์ไม่ถูกยับยั้งด้วย clavulanic acid และ EDTA เช่น CMY-2 มักพบอยู่บนพลาสมิดถูกควบคุมการสร้างโดย bla_{CMY-2} สามารถย่อยสลายยาในกลุ่ม cephalosporins ทั้งนี้มีรายงานการตรวจพบเอนไซม์ bla_{CMY-2} ในเชื้อ *Salmonella* ในผลิตภัณฑ์จากไก่ของประเทศญี่ปุ่น[14, 24-27]

Class D หรือเรียกว่า OXA-type enzymes ถูกกำหนดการสร้างจากยีนที่อยู่บนโครโมโซมหรือบนพลาสมิด มีสมบัติเป็น oxacillinase, cephalosporinase หรือ carbapenemase ย่อยสลายยาในกลุ่ม cloxacillin, cephalosporins รุ่นที่ 3 หรือ carbapenems ตามลำดับ ยกตัวอย่าง oxacillinase ชนิด OXA-1 ซึ่งถูกควบคุมการสร้างโดย bla_{OXA-1} สามารถย่อยสลายยา cloxacillin การถูกยับยั้งด้วย clavulanic acid มีความหลากหลายขึ้นอยู่กับแต่ละชนิดย่อย แต่ถูกยับยั้งด้วย EDTA[24-27]

1.2 กลไกการดื้อต่อยากลุ่ม Fluoroquinolones

fluoroquinolones เป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์แบบกว้าง โดยการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม fluoroquinolones เกิดจากการที่ยาไปจับกับเอนไซม์เกิดเป็น complex ทำให้แบคทีเรียสูญเสียการแยกสาย DNA นำไปสู่การยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และการตายของเซลล์แบคทีเรียในที่สุด นิยมใช้ในการรักษาการติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ ทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร และระบบสืบพันธุ์[28] ยากลุ่มนี้เหมาะสมสำหรับการรักษาไข้ไทฟอยด์ เนื่องจากสามารถซึมผ่านเนื้อเยื่อได้ดี โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase หรือ topoisomerase II และ topoisomerase IV โดยเอนไซม์ DNA gyrase ประกอบด้วยหน่วยย่อย 4 หน่วย ได้แก่ GyrA และ GyrB อย่างละ 2 หน่วย ถูกกำหนดการสร้างจากยีน *gyrA* และ *gyrB* ตามลำดับ ส่วนเอนไซม์ topoisomerase IV ประกอบด้วยหน่วยย่อย 4 หน่วย ได้แก่ ParC และ ParE อย่างละ 2 หน่วย ถูกกำหนดการสร้างจากยีน *parC* และ *parE* ตามลำดับ

ที่กล่าวมาเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม fluoroquinolones อย่างไรก็ตาม เชื้อก็มีการปรับตัวและพัฒนาให้เกิดการดื้อยาได้ โดยมีกลไกการดื้อยาได้แก่ 1) การกลายพันธุ์ของยีนที่กำหนดการสร้าง DNA gyrase และ topoisomerase IV 2) การสร้างเอนไซม์ทำลายยา 3) การสร้าง efflux pump 4) การ

สร้างโปรตีนช่วยปกป้อง DNA gyrase จากการจับของยา กลไกเหล่านี้ทำให้เชื้อมีความไวต่อยาลดลงหรือทำให้เชื้อดื้อต่อยา[7] ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

1) การกลายพันธุ์ของยีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ DNA gyrase (*gyrA* และ *gyrB*) และ topoisomerase IV (*parC* และ *parE*) ในตำแหน่ง quinolone resistance-determining region (QRDR) สิ่งสำคัญของการดื้อยาแบบ high level reisistance ต่อยา fluoroquinolones คือ การกลายพันธุ์ของยีนที่กำหนดการสร้าง topoisomerases II & IV (*gyrA*, *gyrB*, *parC* และ *parE*) มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ยีน[29] ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยของ *gyrA* คือ ตำแหน่ง 83 ได้แก่ Ser83Phe, Ser83Tyr, Ser83Ala หรือ Ser83Leu และ/หรือตำแหน่ง 87 ได้แก่ Asp87Gly, Asp87Asn, Asp87Tyr หรือ Asp87Gly ส่วนการกลายพันธุ์ของ *parC* ได้แก่ Thr57Ser และ Ser80Arg[8, 15, 19, 20, 30] การกลายพันธุ์ของ *gyrA* ตำแหน่ง Ser83Phe สัมพันธ์กับการดื้อยาระดับสูง ขณะที่การกลายพันธุ์ตำแหน่งอื่น ๆ เช่น Ser83Leu, Gly81Asp, Gly81Cys, Asp82Gly, Asp87His, Asp87Tyr, และ Ala119Glu สัมพันธ์กับการดื้อยาระดับต่ำ[8] การศึกษาพบว่าตำแหน่ง Ser83 ของ GyrA เป็นตำแหน่งสำคัญสำหรับการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones การเกิด single mutation ของยีน *gyrA* ทำให้เกิดการดื้อต่อยา nalidixic acid และลดความไวต่อยา CIP ดังนั้นการดื้อต่อยา nalidixic acid สามารถใช้เป็นตัวชี้วัดการลดความไวต่อยา fluoroquinolones ได้[17] โดยทั่วไปการเกิดการกลายพันธุ์ 2 ตำแหน่งของ *gyrA* ทำให้เชื้อดื้อหรือลดความไวต่อยา fluoroquinolones ได้มากกว่าการเกิดการกลายพันธุ์ 1 ตำแหน่ง[4, 8] การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งต่างกันของทั้ง *gyrA* และ *parC* ทำให้ระดับของการดื้อยาต่างกัน และการกลายพันธุ์ทั้ง *gyrA* และ *parC* ส่งผลให้ระดับของการดื้อยาสูงขึ้น[11] เช่น การกลายพันธุ์ของ *gyrA* 1 ตำแหน่ง ร่วมกับการกลายพันธุ์ของ *parC* และ/หรือ *parE* ทำให้เกิดการดื้อยาแบบสูง[8] การกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* 2 ตำแหน่ง ร่วมกับ *parC* 1 ตำแหน่ง ส่งผลให้เชื้อดื้อต่อยา CIP[19, 21, 31]

2) การสร้างเอนไซม์ทำลายยา ได้แก่ เอนไซม์ aminoglycoside acetyltransferase (AAC(6')-Ib-cr) ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงหมู่อะมิโนของวงแหวน piperazin ของยา ciprofloxacin และ norfloxacin ทำให้ความสามารถของยาลดลง[32] เอนไซม์ถูกกำหนดการสร้างจากยีน *aac(6')-Ib-cr* ซึ่งอยู่บน PMQR ทำให้สามารถถ่ายทอดการดื้อยาแบบแนวระนาบ โดยมีรายงานการพบ AAC(6')-Ib-cr ได้บ่อยในกลุ่ม Enterobacteriaceae ในประเทศสหรัฐอเมริกา[33] ในประเทศจีนพบได้มากถึงร้อยละ 30-40[34] จากการศึกษาพบว่า AAC(6')-Ib-cr สามารถลดฤทธิ์ของยากลุ่ม fluoroquinolones ได้ ทำให้ค่า MIC เพิ่มขึ้น[32] ดังนั้นควรที่จะมีการเฝ้าระวัง การแพร่กระจายของ *aac(6')-Ib-cr*[35]

3) การสร้าง efflux pumps ได้แก่ OqxAB และ QepA เพื่อลดระดับยาภายในเซลล์ โดยการเพิ่มการขับยาออกนอกเซลล์ ยีนที่กำหนดการสร้าง QqxAB นี้ถูกพบใน *Salmonella* spp. ครั้งแรกในโครโมโซมของ *S.* Derby ที่ปนเปื้อนในอาหาร รวมทั้งพบได้บน PMQR โปรตีนนี้ทำให้เกิดการดื้อต่อยา olaquindox, chloramphenicol, nalidixic acid และส่งผลให้ค่า MIC ของยา ampicillin, gentamicin และ CIP เพิ่มสูงขึ้น[36, 37] นอกจากนี้ *oqxAB* operon ทำหน้าที่เร่งการพัฒนาการดื้อต่อยา ciprofloxacin ดังนั้นจึงเป็นตัวบ่งชี้ว่าเป็นสาเหตุของการดื้อต่อยา CIP ในระดับสูง[32] ในส่วนของ *QepA* (quinolone efflux pump) ถูกกำหนดการสร้างจากยีน *qepA* บน PMQR ช่วยในการขับยาออกนอกเซลล์ทำให้เชื้อลดความไวต่อยากลุ่ม fluoroquino-

lones การศึกษาพบว่าโปรตีน OqxAB และ QepA ช่วยให้เกิดการดื้อต่อยา norfloxacin, ciprofloxacin และ enrofloxacin โดยทำให้ค่า MIC เพิ่มขึ้นถึง 32-64 เท่า[28] มีรายงานว่าโปรตีน OqxAB ร่วมกับ AAC(6')-Ib-cr ส่งเสริมการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ใน *S.* Typhimurium[32] นอกจากนี้ยังพบว่าการดื้อต่อยา quinolone ที่พบในเชื้อ *Salmonella* spp. มีความสัมพันธ์กับการลดการแพร่เข้าสู่เซลล์ของยาและการแสดงออกที่มากขึ้นของ efflux pump[38] โดยเฉพาะการแสดงออกของ *oqxAB* และ *aac(60')-Ib-cr* ร่วมกับการกลายพันธุ์ของ *gyrA 1* ตำแหน่งทำให้เกิดการดื้อต่อยา CIP และทำให้ค่า MIC ของ CIP เพิ่มขึ้น 4 เท่า[32]

4) การสร้างโปรตีนช่วยปกป้อง DNA gyrase จากการจับของยา ได้แก่ Qnr (quinolone resistance proteins) ซึ่ง Qnr จะจับกับเอนไซม์ DNA gyrase และเอนไซม์ topoisomerase เพื่อป้องกันการจับของยาซึ่งจะส่งผลให้ลดความไวต่อยากลุ่ม fluoroquinolones[28, 37] ยีนที่กำหนดการสร้างอยู่บน PMQR ได้แก่ *qnrA, qnrB, qnrC, qnrD* และ *qnrS* มีรายงานพบว่า *qnr* สามารถพบได้ในกลุ่มเชื้อที่ไวและดื้อต่อยา CIP โดย *qnr* จะช่วยเสริมให้มีการดื้อยาสูงขึ้นในเชื้อที่มีการกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซม[28] จากการศึกษาพบเชื้อที่มียีน *qnrB2* ในเยอรมนี และ *qnrS1* ในสหรัฐอเมริกา[28] ยีน *qnrA* และ *qnrB* โดยทั่วไปจะแทรกอยู่ใน integrons ร่วมกับยีนดื้อยาอื่น ๆ เช่น β-lactamases หรือ aminoglycoside inactivating enzymes ในขณะที่ *qnrS* พบเกี่ยวข้องกับ transposons ที่มี TEM-1 β-lactamases นอกจากนี้มีรายงานว่า Qnr ช่วยทำให้เกิดการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ได้อย่างสมบูรณ์[39] จากการศึกษาพบว่าการแสดงออกของ *aac(6')-Ib-cr* เพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะทำให้เชื้อดื้อต่อยา CIP ได้อย่างสมบูรณ์ แต่เมื่อมีการแสดงออกร่วมกับ *qnr* สามารถทำให้เกิดการดื้อต่อยา CIP ได้[40]

2. ระบาดวิทยา

2.1 ระบาดวิทยาการดื้อต่อยากลุ่ม Extended-spectrum cephalosporins

ระบาดวิทยาการดื้อต่อยากลุ่ม ESCs ในเชื้อ *Salmonella* spp. เป็นข้อมูลจากการตรวจหายีนที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ β-lactamases โดยวิธีทางชีวโมเลกุล เช่น การทำ PCR และการเปรียบเทียบลำดับนิวคลีโอไทด์ ซึ่งมีการรายงานในหลายประเทศ ได้แก่ จีน ไทย ญี่ปุ่น โรมาเนีย โปแลนด์ ฝรั่งเศส และบราซิล และในตัวอย่างส่งตรวจหลายชนิด ได้แก่ เนื้อหมู เนื้อไก่ สัตว์เลี้ยง และสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วย เป็นต้น จากข้อมูลโดยสรุปร้อยละของการตรวจพบยีนที่ทำให้เกิดการดื้อต่อยากลุ่ม ESCs ของเชื้อ *Salmonella* spp. (Table 2) ทำให้ทราบว่ามีเชื้อ *Salmonella* spp. ที่ดื้อต่อยากลุ่ม ESCs ยีนที่พบว่ามีการรายงานได้แก่ $bla_{\text{CTX-M}}$, bla_{TEM}, bla_{SHV}, bla_{PSE} และ bla_{OXA} โดย $bla_{\text{CTX-M}}$ และ bla_{TEM} เป็นยีนที่พบการรายงานมากที่สุด กล่าวคือ $bla_{\text{CTX-M}}$ มีร้อยละของการตรวจพบอยู่ในช่วงร้อยละ 5.6-28.3 โดยในประเทศจีนได้ตรวจพบชนิดย่อย $bla_{\text{CTX-M-14}}$ และ $bla_{\text{CTX-M-27}}$ บ่อยที่สุด สำหรับในประเทศไทยตรวจพบชนิดย่อย $bla_{\text{CTX-M-14}}$ นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจพบชนิดย่อยอื่น ๆ ได้แก่ $bla_{\text{CTX-M-3}}$, $bla_{\text{CTX-M-9}}$, $bla_{\text{CTX-M-53}}$, $bla_{\text{CTX-M-104}}$, $bla_{\text{CTX-M-123}}$ และ $bla_{\text{CTX-M-125}}$[11, 41-43] สำหรับ bla_{TEM} มีความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 2.5-100 พบได้ในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย โดยชนิดย่อยที่ตรวจพบได้แก่ $bla_{\text{TEM-1}}$, $bla_{\text{TEM-20}}$ และ $bla_{\text{TEM-52}}$ สำหรับ bla_{SHV} มีความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 1.9-39 พบมากในประเทศจีนและโรมาเนีย แต่ในการศึกษาหลายแห่งตรวจไม่พบยีน bla_{SHV}[44,45] สำหรับ bla_{PSE}

Table 2 The genotypic epidemiology of β-lactamase genes found in *Salmonella* spp.

Area	Year of isolation	Sample	Percentage of positive isolates												Ref
			bla genes												
			CTX-M	CTX-M-2	CTX-M-14	CTX-M-15	CTX-M-27	CTX-M-53	CTX-M-55	CTX-M-65	TEM-1[a], 20[b], 52[c]	SHV-1[d], 2a[e], 12[f]	PSE	OXA	
China	2011	chicken, pigs	5.6							5.6	2.5			8.1	44
China	2012-13	chicken, pork	6.1						2.4	3.7					31
China	2013-14	pork					7.1								30
China	2014	human stool	13.4		3.9	1.1	0.5		5.5	0.9	+	+		+	11
China	2014	fecal swab, chicken, pigs	28.3		2.5		21.4			4.4	54.0	39.0[d]		34.6	12
Thailand, Denmark	2003, 2007, 2008	human			9.6						1.1[a]				16
Thailand	2010-13	pork, chicken, human											2.3		46
Thailand	2012-15	cats and dogs									40		3.2		47
Japan	1996-2003	chicken meat	7.0	3.8		3.8					3.8[a], 1.9[b], 5.7[c]	1.9[e]			14
Japan	2008 -12	pig organs									100				45
Romania	2014	human, food, dog stool	15.0								15.0	15.0	20.0		13
Poland	1999-2000	clinical isolates										+[f]			43
France	2004	cockles						+			+				41
Brazil	2008-11	feed mill, slaughter pigs,									+				48

Note: The percentages were calculated from total number of *Salmonella* positive isolates in each study. +; positive result for *bla* genes

a; bla_{TEM-1}, **b**; bla_{TEM-20}, **c**; bla_{TEM-52}, **d**; bla_{SHV-1}, **e**; bla_{SHV-2a}, **f**; bla_{SHV-12}

มีความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 2.3-20 โดยมีรายงานตรวจพบในประเทศโรมาเนียรวมถึงประเทศไทย และ bla_{OXA} มีความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 8.1-34.6 และมีรายงานตรวจพบในประเทศจีน

2.2 ระบาดวิทยาการดื้อต่อยากลุ่ม Fluoroquinolones

ระบาดวิทยาการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ในเชื้อ *Salmonella* spp. เป็นข้อมูลจากการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่ง QRDRs ได้แก่ *gyrA, gyrB, parC* และ *parE* และการตรวจหายีนดื้อยาใน PMQRs ได้แก่ *qnr, aac(60')-Ib-cr* และ *oqXAB* ซึ่งมีการรายงานในประเทศต่าง ๆ ได้แก่ จีน ไทย ญี่ปุ่น ลาว กัมพูชา บังกลาเทศ อินเดีย โรมาเนีย อิตาลี และสหรัฐอเมริกา และในตัวอย่างตรวจต่าง ๆ ได้แก่ เนื้อหมู เนื้อไก่ สัตว์เลี้ยง และสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วย เป็นต้น สำหรับข้อมูลโดยสรุปในการตรวจพบยีนที่ทำให้เกิดการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ของเชื้อ *Salmonella* spp. จากแหล่งต่าง ๆ ได้สรุปไว้ใน Table 3

2.2.1 การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่ง QRDRs

การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่ง QRDRs มีจำนวน 4 ยีน ได้แก่ *gyrA, gyrB, parC* และ *parE*

ยีน *gyrA* พบการกลายพันธุ์ได้หลายตำแหน่ง ได้แก่ Asp82Asn, Ser83Ile, Ser83Phe, Ser83Tyr, Asp87Ala, Asp87Asn, Asp87Gly, Asp87Tyr, Ile125Ser และ Glu133Gly โดยตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์บ่อยที่สุดคือ Ser83Phe และ Asp87Asn ซึ่งมีร้อยละการกลายพันธุ์อยู่ในช่วง 0.5-35.6 และ 0.1-36.7 ตามลำดับ ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อยาในระดับสูง การกลายพันธุ์ของ *gyrA* 2 ตำแหน่งทำให้เกิดการดื้อหรือลดความไวต่อยากลุ่ม fluoroquinolones ได้มากกว่าการกลายพันธุ์ของ *gyrA* 1 ตำแหน่ง[4, 8]

ยีน *parC* พบการกลายพันธุ์ได้บ่อยเช่นเดียวกับ *gyr*A เกิดขึ้นได้หลายตำแหน่งได้แก่ Thr57Ser, Cys72Gly, Ser80Arg, Ser80Ile, Glu91His, Ser107Ala และ Ser107Arg โดยตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์บ่อยที่สุดคือ Thr57Ser และ Ser80Arg ซึ่งมีร้อยละการกลายพันธุ์อยู่ในช่วง 0.2-45.6 และ 0.5-49.2 ตามลำดับ

ยีน *gyrB* พบการกลายพันธุ์ได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ *gyrA* การกลายพันธุ์ที่ตรวจพบได้แก่ Thr57Ser, Gly435Ala, Gly435Glu และ Gly435Val[9, 20]

ยีน *parE* พบการกลายพันธุ์ได้น้อย เมื่อเปรียบเทียบกับ *parC* ตำแหน่งที่ตรวจพบได้แก่ Ser458Pro และ Ser493Phe[8, 20, 49] การกลายพันธุ์ของ parE (Ser458Pro) อาจไม่มีผลโดยตรงต่อการเกิดการดื้อยาในระดับสูง แต่ช่วยเพิ่มระดับการดื้อยาในเชื้อที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *gyrA* 2 ตำแหน่งร่วมกับ *parC* 1 ตำแหน่ง[8]

2.2.2 การตรวจหายีนดื้อยาใน PMQRs

การตรวจหายีนดื้อยาใน PMQRs ที่สำคัญได้แก่ *qnr, aac(60')-Ib-cr* และ *oqXAB* โดยยีน *qnr* มีหลายชนิดย่อย ได้แก่ *qnrA, qnrB* (B2, B4, B5, B8), *qnrD* และ *qnrS* (S1, S2, S8)[11, 31] ซึ่ง *qnrB* และ *qnrS* เป็นชนิดย่อยที่พบการรายงานบ่อย โดยมีร้อยละของการตรวจพบอยู่ในช่วง 0.4-20 และ 0.2-15.9 ตามลำดับ การตรวจพบยีน *qnrB4* หรือ *qnrS1* ในสายพันธุ์ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของ *gyrA* หรือพบการกลายพันธุ์ของ *gyrA* 1 ตำแหน่งส่งผลต่อค่า MIC ของ CIP ให้มีค่าสูงถึง 2 μg/mL[50] สำหรับยีน *aac(60')-Ib-cr* มีร้อยละของการตรวจพบอยู่ในช่วงร้อยละ 0.3-69.2 การพบยีนนี้สามารถเพิ่มการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการดื้อต่อยา CIP[51]

Table 3 The genotypic epidemiology of fluoroquinolones resistant genes found in *Salmonella* spp.

Area	Year of isolation	Sample	Percentage of positive isolates (%)																							Ref
			QRDR																	PMQR						
			gyrA										*parC*							*qnr*				*aac(60)-Ib-cr*	*oqXAB*	
			Asp 82 Asn	Ser 83 Ile	Ser 83 Phe	Ser 83 Tyr	Asp 87 Ala	Asp 87 Asn	Asp 87 Gly	Asp 87 Tyr	Ile 125 Ser	Glu 133 Gly	Thr 57 Ser	Cys 72 Gly	Ser 80 Arg	Ser 80 Ile	Glu 91 His	Ser 107 Ala	Ser 107 Arg	A	B 2[a], 4[b], 5[c], 8[d]	D	S 1[e], 2[f], 8[g]			
China	1990-2001	human			27.8	2.5		36.7	10.1	21.5			45.6		13.9											8
China	2011	chicken, pigs			8.1			4.0	4.0				8.1						8.1					8.1	6.1	44
China	2012-13	chicken, pork		1.2	4.9			12.2					+	1.2	2.4		1.2				4.9 1.2[d]	1.2	7.3[e] 15.9[f] 2.4[g]		29.3	35.4	31
China	2011-14	human stool			0.5			1.8		1.3			0.2		0.5						0.4[a] 0.7[b]		0.2[e]		8.9		11
China	2014	chickens, pigs			18.9			5.0	18.9						49.2						4.4	7.5	3.1		69.2	78.0	12
Thailand	2010–13	pork, chicken meat, human			+					+											1.8		4.1				45
Thailand	2013-14	pigs, pork, human																					7.8	0.3			15
Thailand	2012-15	cats and dogs stool																					4.9				46
Japan	1988, 2003	human, non-human samples			17.3			15.5	0.9						17.3												49
Japan	2008-12	pig organs			2.6					0.9			3.4					+									47
Lao	2013 -14	pigs, pork, humans																			1.9		5.5				15
Cambodia	2007-10	blood		3.4	35.6	3.4		1.7	1.7	3.4	1.7	33.9	44.1			1.7							5.1[e]				21
Bangladesh...*	2007	humans			+	+		+	+														+				7
Bangladesh, India	1998-2002	blood			+	+		+																			17
Asia	1993-2005	human			8.4	0.3	0.1	0.1	0.3																		4
Romania	2014	humans, food, dog stool																		25	20		25	25			13
Italy	2011-13	human	0.9		9.4	0.9		2.8					0.9			1.9											20
USA	2004-07	human											+							+	+[a] +[c]		+	+			9

Note: The percentage of positive isolates were calculated from positive detected samples divided by total number of *Salmonella* positive isolates in each study

*Samples were collected from Bangladesh, Indonesia, Taiwan **a**; *qnr*B2, **b**; *qnr*B4, **c**; *qnr*B5, **d**; *qnr*B8, **e**; *qnr*S1, **f**; *qnr*S2, **g**; *qnr*S8

นอกจากนี้ยังมียีน *oqXAB* ซึ่งมีการรายงานในประเทศจีน โดยมีร้อยละของการตรวจพบอยู่ในช่วงร้อยละ 6.1-78

บทสรุป

ปัจจุบันมีการรายงานการดื้อต่อยากลุ่ม ESCs และ fluoroquinolones ของเชื้อ *Salmonella* spp. ซึ่งเป็นยากลุ่มแรกที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะการดื้อต่อยากลุ่ม ESCs จากการตรวจพบยีน $bla_{\text{CTX-M}}$ และ bla_{TEM} และการดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones จากการกลายพันธุ์ของ *gyrA* และ *parC* และการตรวจพบยีน *qnr*, *aac(60')-Ib-cr* และ *oqXAB* โดยมีรายงานการดื้อต่อยาทั้งสองกลุ่มนี้ทั้งในกลุ่มประเทศเอเชีย ยุโรป อเมริกาเหนือ และอเมริกาใต้ การดื้อต่อยาส่วนมากเกิดจากการใช้ยาไม่เหมาะสมและเกินความจำเป็นทั้งในคนและปศุสัตว์ ทำให้เชื้อพัฒนาไปสู่สายพันธุ์ดื้อยา ถ่ายทอดยีนดื้อยาแพร่กระจายสู่สิ่งแวดล้อม เพิ่มโอกาสของคนและสัตว์ในการสัมผัสกับเชื้อดื้อยา การทราบสถานการณ์การดื้อยาจะช่วยในการควบคุมเฝ้าระวังและหาแนวทางป้องกันกรณีเกิดการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาในสิ่งแวดล้อม เป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย และลดความเสี่ยงในการเจ็บป่วยที่รุนแรงและเสียชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. FAO/WHO. 2016. Interventions for the control of non-typhoidal *Salmonella* spp. in beef and pork: Meeting report and systematic review. Microbiological Risk Assessment Series No. 30. Rome, p.1.
2. Bureau of Epidemiology. National disease surveillance report. [internet]. Bangkok: Department of Disease Control, Ministry of Public Health. [cited 2018 May 24]. Available from: http://203.157.15.110/boe/home.php.
3. NARST. Percentage of susceptible organisms isolated from all specimen from 74 hospitals, Jan-Dec 2017. [internet]. Bangkok: Department of Medical Sciences, National Institute of Health, Ministry of Public Health. [cited 2018 May 24]. Available from: http://narst.dmsc.moph.go.th/.
4. Chau TT, Campbell JI, Galindo CM, *et al.* Antimicrobial drug resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhi in Asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 4315-23.
5. Maka L, Popowska M. Antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolated from food. Rocz Panstw Zakl Hig 2016; 64: 343-58.
6. Hendriksen RS, Hello SL, Bortolaia V, *et al.* Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Stanley, a serovar endemic to Asia and associated with travel. J Clin Microbiol 2011; 50: 709-20.

7. Chiou CS, Lauderdale TL, Phung DC, *et al.* Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from Bangladesh, Indonesia, Taiwan, and Vietnam. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 6501-07.
8. Ling JM, Chan EW, Lam AW, Cheng AF. Mutations in topoisomerase genes of fluoroquinolone-resistant salmonellae in Hong Kong. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3567-73.
9. Sjölund-Karlsson M, Howie RL, Crump JA, Whichard JM. Fluoroquinolone susceptibility testing of *Salmonella enterica*: detection of acquired resistance and selection of zone diameter breakpoints for levofloxacin and ofloxacin. J Clin Microbiol 2014; 52: 877-84.
10. Poteantong P. Antimicrobial resistance a global concern. GPO R&D Newsletter 2016; 23: 9-12.
11. Wang J, Li Y, Xu X, *et al.* Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in Shanghai, China. Front Microbiol 2017; 8: 510.
12. Zhang WH, Lin XY, Xu L, *et al.* CTX-M-27 producing *Salmonella enterica* serotypes Typhimurium and Indiana are prevalent among food-producing animals in China. Front Microbiol 2016; 7: 436.
13. Colobatiu L, Tabaran A, Flonta M, Oniga O, Mirel S, Mihaiu M. First description of plasmid-mediated quinolone resistance determinants and β-lactamase encoding genes in non-typhoidal *Salmonella* isolated from humans, one companion animal and food in Romania. Gut Pathog 2015; 7: doi 10.1186/s13099-015-0063-3.
14. Noda T, Murakami K, Etoh Y, *et al.* Increase in resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Salmonella* isolated from retail chicken products in Japan. PLoS One 2015; 10: 116927.
15. Sinwat N, Angkittitrakul S, Coulson KF, Pilapil FMIR, Meunsene D, Chuanchuen R. High prevalence and molecular characteristics of multidrug-resistant *Salmonella* in pigs, pork and humans in Thailand and Laos provinces. J Med Microbiol 2016; 65: 1182-93.
16. Sirichote P, Hasman H, Pulsrikarn C, *et al.* Molecular characterization of extended-spectrum cephalosporinase-producing *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis isolates from patients in Thailand and Denmark. J Clin Microbiol 2010; 48: 883-8.
17. Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, *et al.* Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. BMC Infect Dis 2004; 4: doi: 10.1186/1471-2334-4-36.

18. Gopal M, Elumalai S, Arumugam S, *et al.* GyrA ser83 and *ParC* trp106 mutations in *Salmonella enterica* Serovar Typhi Isolated from typhoid fever patients in tertiary care hospital. J Clin Diagn Res 2016; 10: 14-8.
19. Matono T, Morita M, Yahara K, *et al.* Emergence of resistance mutations in *Salmonella enterica* serovar Typhi against fluoroquinolones. Open Forum Infect Dis 2017; doi: 10.1093/ofid/ofx230.
20. García-Fernández A, Gallina S, Owczarek S. *et al.* Emergence of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Italy. PLoS One 2015; 10: 132065.
21. Vlieghe ER, Phe T, De Smet B, *et al.* Azithromycin and ciprofloxacin resistance in *Salmonella* bloodstream infections in cambodian adults. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6: 1933.
22. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, *et al.* Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States FoodNet multicenter retrospective cohort study. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1278-84.
23. Geser N, Stephan R, Hächler H. Occurrence and characteristics of extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing animals, minced meat and raw milk. BMC Vet Res 2012; 8: 21.
24. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. Microbiol Spectr 2016; 4, doi: 10.1128/microbiol spec. VMBF-0016-2015.
25. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Mohd S. Rizvi D, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended-spectrum beta-lactamases: types, epidemiology and treatment. Saudi J Biol Sci 2015; 22: 90-101.
26. Rossolini GM, Arena F, Giani T. Mechanisms of antibacterial resistance. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM. Infectious Diseases. 4th ed. Amsterdam, Elsevier; 2017. p.1181-96.
27. Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The growing genetic and functional diversity of extended-spectrum beta-lactamases. Biomed Res Int 2018; doi.org/10.1155/2018/9519718.
28. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implictions for clinical use. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012; 976273: 1-37.
29. Wasyl D, Hoszowski A, Zajac M. Prevalence and characterization of quinolone resistance mechanisms in *Salmonella* spp. Vet Microbiol 2014: 171: 307-14.
30. Yang L, Li W, Jiang GZ, *et al.* Characterization of a P1-like bacteriophage carrying CTX-M-27 in *Salmonella* spp. resistant to third generation cephalosporins isolated from pork in China. Sci Rep 2017; 7: 40710.

31. Lin D, Chen K, Chan EWC, Chen S. Increasing prevalence of ciprofloxacin-resistant food-borne *Salmonella* strains harboring multiple PMQR elements but not target gene mutations. Sci Rep 2015; 5: 14754.
32. Wong MH, Chan EW, Liu LZ, Chen S. PMQR genes *oqxAB* and *aac(6')-Ib-cr* accelerate the development of fluoroquinolone resistance in *Salmonella* Typhimurium. Front. Microbiol 2014; 5: 521.
33. Park CH, Robicsek A, Jacoby GA, Sahm D, Hooper DC. Prevalence in the United States of *aac(6')-Ib-cr* encoding a ciprofloxacin modifying enzyme. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3953-55.
34. Yu F, Chen Q, Yu X, *et al.* High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinant *aac(6')-Ib-cr* amongst *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolates from hospitalised paediatric patients with diarrhoea in China. Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 152-5.
35. Fang FC. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella* and the utility of perfloxacin disk diffusion. J Clin Microbiol 2015; 53: 3401-4.
36. Hansen LH, Jensen LB, Sorensen HI, Sorensen SJ. Substrate specificity of the OqxAB multidrug resistance pump in *Escherichia coli* and selected enteric bacteria. J Antimicrob Chemother 2017; 60 145-7.
37. Poirel L, Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance; interactions between human, animal, and environmental ecologies. Front Microbiol 2012; 3: 24.
38. Miró E, Vergés C, García I, *et al.* Resistance to quinolones and beta-lactams in *Salmonella enterica* due to mutations in topoisomerase-encoding genes, altered cell permeability and expression of an active efflux system. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 204-11.
39. Briales A, Rodríguez-Martínez JM, Velasco C, *et al.* In vitro effect of *qnrA1, qnrB1,* and *qnrS1* genes on fluoroquinolone activity against isogenic *Escherichia coli* isolates with mutations in gyrA and *parC.* Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1266-9
40. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF, Jacoby G, Hooper DC. *qnr* prevalence in ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae isolates from the United States. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2872-4
41. Doublet B, Granier SA, Robin F, *et al.* Novel plasmid-encoded ceftazidime-hydrolyzing CTX-M-53 extended-spectrum β-Lactamase from *Salmonella enterica* serotypes Westhampton and Senftenberg. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 1944-51.

42. Weill FX, Lailler R, Praud K. *et al*. Emergence of extended-spectrum-β-lactamases (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. J Clin Microbiol 2004; 42: 5767-73.
43. Baraniak A, Sadowy E, Hryniewicz W, Gniadkowski M. Two different extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in one of the first ESBL-producing *Salmonella* isolates in Poland. J Clin Microbiol 2002; 40: 1095-7.
44. Bai L, Lan R, Zhang X, *et al*. Prevalence of *Salmonella* isolates from chicken and pig slaughterhouses and emergence of ciprofloxacin and cefotaxime co-resistant *S. enterica* serovar Indiana in Henan, China. PLoS One 2015; 10: 144532.
45. Sinwat N, Angkittitrakul S, Chuanchuen R. Characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* isolated from pork, chicken meat, and humans in Northeastern Thailand. Foodborne Pathog Dis 2015; 12: 759-65.
46. Srisanga S, Angkititrakul S, Sringam P, Le Ho PT, TVo AT, Chuanchuen R. Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance and virulence genes of *Salmonella enterica* isolated from pet dogs and cats. J Vet Sci 2017, 18, 273-81.
47. Matayoshi M, Kitano T, Sasaki T, Nakamura M. Resistance phenotypes and genotypes among multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Choleraesuis strains isolated between 2008 and 2012 from slaughter pigs in Okinawa Prefecture, Japan. J Vet Med Sci 2015; 77: 705-10.
48. Lopes GV, Pissetti C, da Cruz Payão Pellegrini D, da Silva LE, Cardoso M. Resistance phenotypes and genotypes of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* isolates from feed, pigs, and carcasses in Brazil. J Food Prot 2015; 78: 407-13.
49. Izumiya H, Mori K, Kurazono T. Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. J Med Microbiol 2005; 43: 5074-9.
50. Kim JH, Cho JK, Kim KS. Prevalence and characterization of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Salmonella* isolated from poultry in Korea. Avian Pathol 2013; 42: 221-9.
51. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, *et al.* Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nat Med 2006; 12: 83-8.