



จดหมายข่าว



ISSN 1685-2206

สถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ

National Institute of Animal Health (NIAH) Newsletter

ปีที่ 1 ฉบับที่ 4 ประจำเดือน มิถุนายน 2545

สารของยากกลุ่มไนโตรฟูแรนส์



Nitrofurans

สพ.ญ.รัมภา อินทรรักษา

กลุ่มงานพิษวิทยาและชีวเคมี สถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ

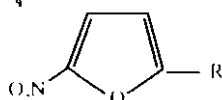
สืบเนื่องจากรายงานของสหภาพยุโรปตรวจพบยากกลุ่ม Nitrofurans ตกค้างในเนื้อไก่ส่งออกของไทยตั้งแต่เดือนมีนาคม 2545 เป็นต้นมา และได้กำหนดมาตรการตรวจเข้ม 100% กับผลิตภัณฑ์ส่งออกของไทย ซึ่งส่งผลกระทบต่อ การส่งออกเป็นอย่างมาก เนื่องจากในปี 1993 Van Koten-Vermeulen และคณะได้ศึกษาวิจัยรายงานว่ายากกลุ่ม Nitrofurans เป็นสารก่อกลายพันธุ์และมีผลก่อให้เกิดเป็นมะเร็งได้ ดังนั้น สหภาพยุโรป สหรัฐอเมริกา และหลายประเทศจึงประกาศไม่อนุญาตให้ใช้ยากกลุ่ม Nitrofurans ในการเลี้ยงสัตว์ทุกชนิดที่นำมาเป็นอาหาร

จากรายงานดังกล่าวจำเป็นอย่างยิ่งที่ควรจะได้ทราบข้อมูลทางวิชาการทั่วไปของยากกลุ่ม Nitrofurans ซึ่งจัดเป็นสารต้องห้ามและก่อให้เกิดปัญหาการตกค้างในเนื้อไก่ไทย

คุณสมบัติทั่วไปของยากกลุ่ม Nitrofurans

ยากกลุ่ม Nitrofurans เป็นสารประกอบที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อให้ออกฤทธิ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial activity) โดยออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบหลายชนิด นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ต้านเชื้อราและโปรโตซัวด้วย การใช้ยากกลุ่มนี้มีคุณสมบัติที่ต้อยอย่างหนึ่ง คือ เชื้อจะเกิดการดื้อยาและเกิดขึ้นซ้ำ

ลักษณะทั่วไปของยากกลุ่มนี้เป็นผงหรือผลึก สีเหลือง ไม่ไครละลายน้ำ ใช้ในรูป feed additive เพื่อป้องกันและรักษาโรคในสัตว์ในสุกรและโรคบิดในไก่สูตรโครงสร้างที่สำคัญของยากกลุ่มนี้คือมี 5 nitro group ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านจุลชีพ



สูตรโครงสร้าง 5 Nitro group
ของยากกลุ่ม nitrofurans

ตัวอย่างของยากกลุ่ม Nitrofurans ได้แก่

Nitrofurazone มีชื่อทางเคมี 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone ใช้ในรูป feed additive เพื่อรักษาโรคในสัตว์ในสุกรขนาด 500 ppm และโรคบิดในไก่ขนาด 50 - 150 ppm

Furazolidone มีชื่อทางเคมี 3-[5-nitrofurfurylidene amino]-2-oxazolidinone ใช้ในการรักษาโรคในสัตว์ในสุกรขนาด 100-300 ppm และโรคบิดในไก่ นอกจากนี้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียในไก่วง และสุกรโดยใช้ขนาด 110 ppm และ 220 ppm ตามลำดับ

Furaltadone มีชื่อทางเคมี 5-morpholinomethyl-3-(5-nitrofurfurylideneamino)-2-oxazolidinone ใช้รักษาโรคในสัตว์ในโคเนื้อ นอกจากนี้ยังใช้รักษาได้ผลดีในไก่ที่ได้รับเชื้อ *Salmonella gallinarum* และ *Salmonella typhimurium* โดยใส่ยาความเข้มข้น 0.04% ลงในน้ำที่ไก่กินจะช่วยลดอัตราการตายและการแพร่ระบาดของเชื้อได้

Nitrofurantoin มีชื่อทางเคมี N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-aminohydantoin ใช้รักษาโรคติดเชื้อเรื้อรังในระบบทางเดินหายใจและทางเดินปัสสาวะในม้าและสัตว์เล็ก

พิษที่เกิดขึ้นในสัตว์

การใช้ยากกลุ่ม Nitrofurans นี้สามารถทำให้เกิดการเป็นพิษในสัตว์ได้ในกรณีที่มีการใช้ไม่ถูกต้อง ความรุนแรงขึ้นกับขนาดที่ให้ วิธีใช้ อัตราการดูดซึมในลำไส้และคุณสมบัติในการละลายน้ำ สัตว์แต่ละชนิดจะสามารถทนต่อฤทธิ์ของยาได้แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิดปัญหาตกค้างในเนื้อสัตว์ด้วย

กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม Nitrofurans ที่ทำให้เกิดการเป็นพิษนั้น เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะมีผลยับยั้งการทำงานของ

ของ enzyme ในขบวนการ Tricarboxylic acid (TCA) ซึ่งมีผลทำให้ขัดขวางปฏิกิริยา aerobic oxidation ของ glucose ดังนั้นอวัยวะที่ได้รับผลกระทบมากที่สุดจากพิษของยาในกลุ่ม Nitrofurans คือ สมอ ตับ ไตและอวัยวะ

ไก่เล็กที่ได้รับ Nitrofurazone โดยให้กินครั้งเดียว ขนาด 150-200 mg/kg จะมีอาการซึมหรือชักได้ ส่วนลูกโคที่ได้รับ Nitrofurazone ขนาด 30 mg/kg body wt. ติดต่อกัน 5 วันจะตาย แต่ถ้าได้รับขนาด 15 mg/kg body wt. ติดต่อกัน 20 วัน จะแสดงอาการชัก นอกจากนี้ในลูกโค ที่ได้รับ Nitrofurazone ผสมน้ำมากกว่า 30 mg/kg body wt. จะแสดงอาการ

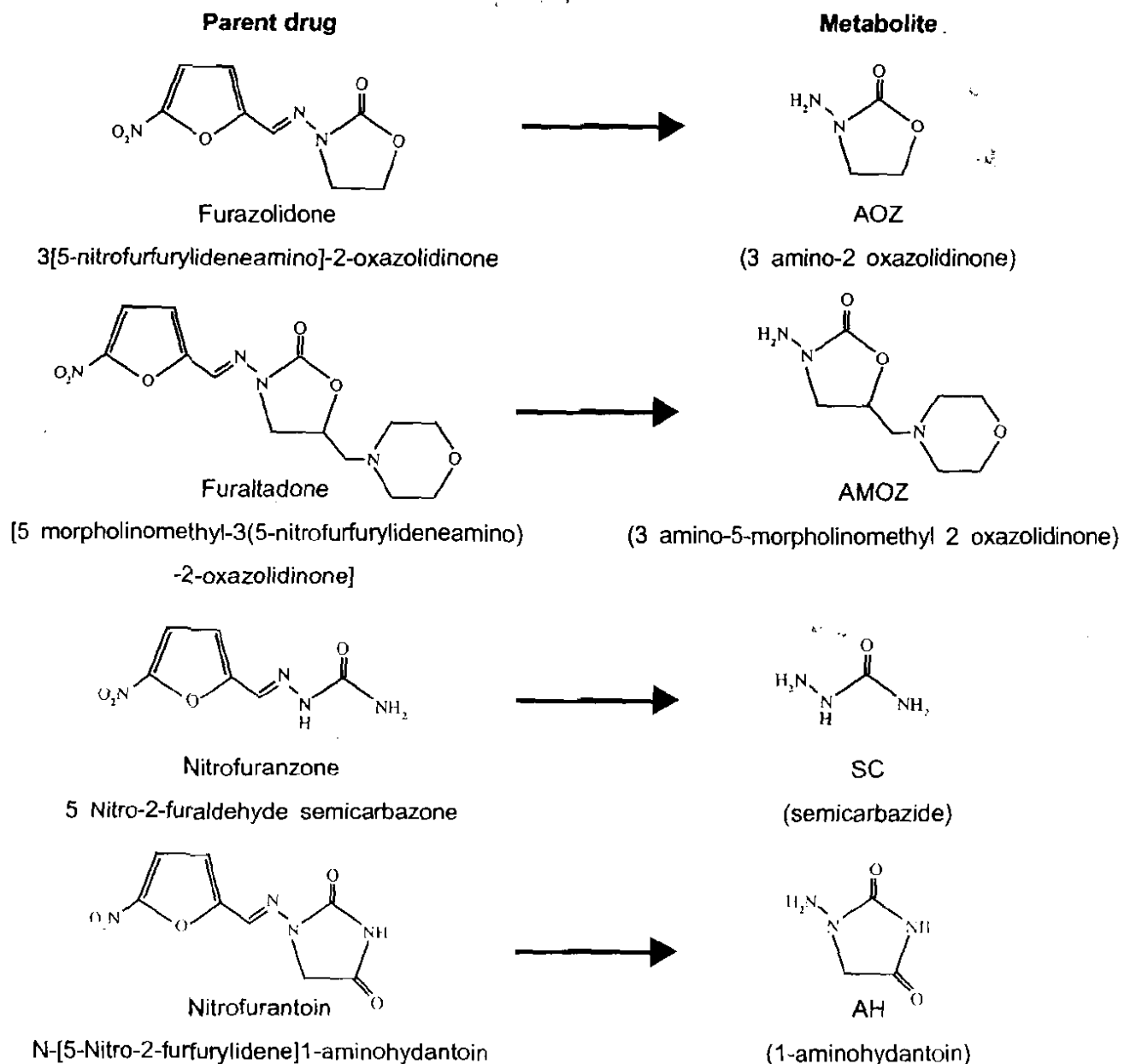
เป็นพิษแบบเนียบพลัน ภายใน 24-48 ชม. โดยมีอาการหลังแอน สัน เติเป็นวงกลมและชัก

ไก่ไข่ที่ได้รับ Furazolidone ผสมอาหารขนาด 200 ppm ติดต่อกันจะมีผลทำให้การฟักไข่และผลิตไข่ลดลง นอกจากนี้จะมีความผิดปกติของหัวใจเกิดขึ้น ถ้าได้รับขนาด 500-700 ppm โดยจะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจโต เรียก "round heart disease"

ในสุกรที่ได้รับ Furazolidone มากกว่า 600 ppm จะมีอาการเดินโซเซ ขาหลังอ่อนแรง

โครงสร้าง parent drug และสาร metabolite ของยาในกลุ่ม Nitrofurans

ยาในกลุ่ม Nitrofurans เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูก metabolized และขับถ่ายรวดเร็วมาก ยาแต่ละชนิดจะมีการเปลี่ยนแปลงได้สาร metabolite ดังนี้



การวิเคราะห์

จากคุณสมบัติของยาในกลุ่ม Nitrofurans จะถูก metabolized และขับถ่ายรวดเร็วมาก และมี half lifes สั้นมาก ดังนั้น การตรวจหา Parent drug ในเนื้อสัตว์ จึงไม่ได้ผล ส่วนสาร metabolite จะมีความคงทนกว่า และ half lifes ยาวนานกว่า Parent drug จากข้อมูลดังกล่าวจึงใช้หลักการตรวจวิเคราะห์ยาในกลุ่ม Nitrofurans ที่ตกค้างในเนื้อสัตว์ โดยการตรวจหาสาร metabolite ซึ่งปัจจุบันสหภาพยุโรปได้ใช้วิธีตรวจหาสาร metabolite ได้แก่ AOZ, AMOZ, SC และ AH ของยาในกลุ่ม Nitrofurans 4 ชนิด ด้วยเครื่องมือ LC-MS-MS (Liquid Chromatography - Mass Spectrometry) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพสูง มีความแม่นยำ ใช้สำหรับวิเคราะห์แยกสารที่มีความสลับซับซ้อน โดยตัวอย่างที่ได้ผ่านการสกัดตามวิธีการเมื่อผ่านเข้าเครื่องแล้วจะถูกแยกจากเครื่อง LC ก่อน และตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง MS ในกรณีของยาในกลุ่ม Nitrofurans สามารถตรวจพบสาร metabolite ที่ตกค้างในระดับต่ำมากได้ถึง 0.3 ppb

มาตรการควบคุม ป้องกัน และแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้น

มาตรการควบคุมแก้ไขและป้องกันปัญหาการตกค้างของยาในกลุ่ม Nitrofurans และสารตกค้างอื่นในเนื้อไก่ นั้น ในส่วนของกรมปศุสัตว์ได้ดำเนินการดังนี้

1. ควบคุมและตรวจสอบการนำเข้ายาเภสัชเคมีภัณฑ์ อาหารสัตว์และสารผสมล่วงหน้าในอาหารสัตว์ที่นำเข้า
2. ควบคุมและตรวจสอบการใช้ยาเภสัชเคมีภัณฑ์และพรีมิกซ์ที่โรงงานผลิตอาหารสัตว์
3. ควบคุมและตรวจสอบการใช้ยาเภสัชเคมีภัณฑ์อาหารสัตว์ และพรีมิกซ์ที่ฟาร์มเลี้ยงสัตว์
4. การตรวจสอบการตกค้างของยาในกลุ่ม Nitrofurans ในสินค้าเนื้อไก่

นอกจากนี้ได้มีการดำเนินการแก้ไขประกาศกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ที่ได้ออกประกาศห้ามนำเข้าอาหารสัตว์ที่มีส่วนผสมของยา Furazolidone และ Nitrofurazone รวมทั้งห้ามใช้เป็นวัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ตั้งแต่ปี 2542 เป็นประกาศห้ามใช้เภสัชเคมีภัณฑ์กลุ่ม Nitrofurans เป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์นำเข้า และห้ามใช้ยาและเภสัชเคมีภัณฑ์กลุ่ม Nitrofurans เป็นวัตถุที่เติมในอาหารสัตว์ในการผลิตอาหารสัตว์

อย่างไรก็ตามตราบไต่ที่ยังมีการใช้ยาและเภสัชเคมีภัณฑ์ในการเลี้ยงสัตว์มาตรการควบคุม ตรวจสอบ วิเคราะห์ แก้ไขและป้องกันปัญหาสารตกค้างจะต้องดำเนินการอย่างต่อเนื่องตลอดไป หน่วยงานราชการและเอกชนที่เกี่ยวข้องจะต้องร่วมมือร่วมใจกันปฏิบัติตามกฎระเบียบอย่างเคร่งครัดเพื่อแก้ไขป้องกันปัญหาสารเคมีให้มีประสิทธิภาพโดยเร็วที่สุด

เอกสารอ้างอิง

กมลชัย ดรงานิชนาม ยาด้านจุลชีพในสัตว์ กรุงเทพฯ: ศูนย์หนังสือ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

มาลินี ลิ้มโกคา (2526) การใช้ยาด้านจุลชีพในสัตว์, (ปฏิชีวนะ, ยาซัลฟาและสารปฏิชีวนะ) พิมพ์ครั้งที่ 2,

โรงพิมพ์จรัญสนิทวงศ์

สุจิตรา พงศ์วิวัฒน์ เอกสารประกอบการบรรยาย “ปัญหาการตรวจพบสารตกค้างยาในกลุ่ม Nitrofurans”

Leitner, A. Zollner, P., and Lindner, W., 2001, Determination of the metabolites of nitrofurantoin antibiotics in animal tissue by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, Journal of Chromatography A. 939, 49-58.

Oswiler, G. D., Carson, T.L., Buck, W.B. and Van Gelder, G.A. 1985. Clinical and diagnostic veterinary toxicology, 3rd ed., Kendal Hunt Publishing Co., Dubuque, Iowa. pp. 217-222.

Van koten-Vermeulen, J. E. M., Wouters, M. F. A., and Van Leeuwen, F. X. R., 1993, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Report from the 40 th meeting of the joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives (JEFCA) (Geneva : World Health Organization), pp. 85-123.



► รายชื่อยาหรือสารเคมีภัณฑ์ที่ห้ามใช้สำหรับสัตว์ เพื่อบริโภคของสหภาพยุโรปและสหรัฐอเมริกา



สหภาพยุโรป

- | | |
|--|------------------------------|
| 1. <i>Aristotochia</i> spp.
and preparations there of | 6. Dapsone |
| 2. Chloramphenicol | 7. Dimetridazole |
| 3. Chloroform | 8. Metronidazole |
| 4. Chlormazine | 9. Nitrofurans
(Including |
| 5. Colchicine | Furazolidone) |
| | 10. Ronidazole |

ที่มา : Commission Regulation (EC)

No.508/1999 of 4 March 1999

สหรัฐอเมริกา

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1. Chloramphenicol | 8. Sulfonamide drugs in
lactating dairy cattle |
| 2. Chenbuterol | |
| 3. Diethylstilbestrol (DES) | (except approved use of |
| 4. Dimetridazole | sulfadimethoxine, |
| 5. Iprnidazole | sulfabromomethazine and |
| 6. Other nitroimidazoles | sulfaethoxy pyridazine) |
| 7. Furazolidone, | 9. Fluoroquinolones; and |
| Nitrofurazone, | 10. Glycopeptides |
| other Nitrofurans | |

ที่มา : FDA, Center for Veterinary Medicine, Feb 2002

จดหมายข่าวสถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ

ISSN 1685-2206

วัตถุประสงค์ เพื่อเผยแพร่วิชาการด้านสุขภาพสัตว์โดยเป็นสื่อกลางแลกเปลี่ยนข่าวสารวิชาการเสนอแนะแนวทางการแก้ปัญหาด้านสุขภาพสัตว์และการเลี้ยงสัตว์ รวมทั้งการประชาสัมพันธ์กิจกรรมด้านสุขภาพสัตว์

เจ้าของ สถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ กรมปศุสัตว์ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์
เกษตรกลาง เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900 โทร. 0-2579-8908-14 โทรสาร. 0-2579-8918-19

ที่ปรึกษา นายสัตวแพทย์ประจักษ์ ธีรทินรัตน์ ผู้ช่วยอธิบดีกรมปศุสัตว์
สัตวแพทย์หญิง ดร.วัลลภา หนูหนักดี ผู้อำนวยการสถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ

บรรณาธิการ นายสัตวแพทย์โชคชัย นกเทศ
สัตวแพทย์หญิงสุริยา ปาจารย์นันท์
นายสัตวแพทย์นพพร ศรีราชพันธุ์

จัดพิมพ์และเผยแพร่ นางสาวปิยะวรรณ เกิดพันธ์
สำนักงาน ฝ่ายถ่ายทอดเทคโนโลยี

นายสัตวแพทย์ไฉฉวย ท้วมแสง
นายสัตวแพทย์ชัชวีร์ มั่นคงชัยกุล
นายสัตวแพทย์ปฏิพร ธาปนกุลศักดิ์

กำหนดออก ปีละ 6 ฉบับ ทุกๆ 2 เดือน ฉบับละ 1,200 ชุด
พิมพ์ที่ โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย

สัตวแพทย์หญิงพัชรี ทองคำคูณ
สัตวแพทย์หญิงณทนา มิมะพันธ์
นายสัตวแพทย์กิตติชัย ลุ่มจิต



สถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ

กรมปศุสัตว์ จตุจักร กทม.10900

ที่ กษ 0615/ว.1184

ในราชการกรมปศุสัตว์

ชำระค่าฝากส่งเป็นรายเดือน

ใบอนุญาตที่ 1/2521

ไปรษณีย์โทรเลขราชเทวี

คุณเอกอนันต์ ยวเบญจพล ฝ่ายวิชาการบริษัทเลปอินเตอร์

39/2 หมู่ 6 ถ.ปรมราชชนนี แขวงตลิ่งชัน เขตตลิ่งชัน กรุงเทพฯ 10170