

วารสารปริทัศน์

สารต้านจุลชีพ (antimicrobial agents) คือสารเคมีที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตหรือมีฤทธิ์ทำลายเชื้อจุลินทรีย์ (microorganism) ที่เป็นอันตรายหรือขัดขวางการเจริญเติบโตของมนุษย์และสัตว์

สารต้านจุลชีพที่ใช้ในทางการแพทย์ การเกษตรและอุตสาหกรรมอาหาร ได้มาจาก 2 แหล่งใหญ่ ๆ คือ

1. การสังเคราะห์ตามกระบวนการทางเคมี ได้แก่ สารต้านจุลชีพจำพวก sulfonamide และ nitrofuran เป็นต้น
2. การสกัดสิ่งมีชีวิตจำพวกสาหร่ายและราที่เรียกว่าสารปฏิชีวนะ (antibiotic) ได้แก่ penicillin, tetracycline, tylosin เป็นต้น

หากจะแบ่งสารต้านจุลชีพออกตามฤทธิ์ในการทำลายเชื้อจุลินทรีย์แล้ว อาจจะแบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1. สารที่สามารถฆ่าหรือทำลายเชื้อจุลินทรีย์ได้ (bactericidal) เช่น penicillin, cephalosporin เป็นต้น
2. สารที่ไม่สามารถฆ่าจุลินทรีย์ แต่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ได้ (bacteriostatic) เช่น sulfonamide, tetracycline, chloramphenicol เป็นต้น

กลไกในการออกฤทธิ์ของสารต้านจุลชีพต่อเชื้อจุลินทรีย์ แบ่งออกได้เป็น 4 ชนิดคือ

1. ขัดขวางการสร้างผนังหุ้มเซลล์ สารพวกนี้มีฤทธิ์ในการฆ่าจุลินทรีย์โดยตรง เพราะไปทำลายผนังหุ้มเซลล์ของจุลินทรีย์ทำให้เซลล์แตก และเชื้อจุลินทรีย์ตาย สารเหล่านี้ ได้แก่ penicillin, cephalosporin, bacitracin เป็นต้น

2. มีฤทธิ์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์ของจุลินทรีย์ เยื่อหุ้มเซลล์จะอยู่ระหว่างผนังเซลล์กับ cytoplasm ประกอบด้วยไขมันและโปรตีนและเป็นที่อยู่ของ enzymes ที่จำเป็นสำหรับการดูดซึม สารพวกนี้จะไปขัดขวางการทำงานของ enzymes ทำให้การซึมผ่านของสารอาหารเปลี่ยนแปลงไป หรือทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ จุลินทรีย์ก็จะตาย สารเหล่านี้ได้แก่ polymycin, tyrotricin เป็นต้น

3. ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน สารเหล่านี้มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์จุลินทรีย์ แต่ไม่มีผลในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์โดยตรงได้แก่ chloramphenicol, tetracycline, sulfonamide เป็นต้น

4. ออกฤทธิ์ขัดขวางการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ โดยอาศัยการที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกัน เช่น sulfonamide มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ para-aminobenzoic acid (PABA) sulfonamide จึงแข่งขันกับ PABA ในการสังเคราะห์กรดโฟลิก (folic acid) ในแบคทีเรีย (2)

สารต้านจุลชีพเหล่านี้นอกจากจะนิยมใช้ในทางการแพทย์ เพื่อใช้รักษาโรคติดเชื้อชนิดต่าง ๆ ปัจจุบันนี้ยังมีการนำมาใช้ในด้านอื่น ๆ เช่น การเกษตรและอุตสาหกรรมอาหาร เพื่อควบคุมโรคพืช แยกชนิดของเชื้อ กำจัดเชื้อบางชนิดที่ไม่พึงประสงค์เป็นสารกันเสียในอาหารจำพวกโปรตีนสด และเป็นส่วนผสมในอาหารสัตว์

การนำเอาสารต้านจุลชีพมาผสมลงในอาหารสำหรับเป็ด ไก่ นก วัว ควาย และหมู ได้กระทำกันอย่างแพร่หลายมาก จนถือว่าเป็นสิ่งที่จำเป็นด้วยจุดประสงค์ใหญ่ 3 ประการ คือ

1. เพิ่มอัตราการเจริญเติบโตของสัตว์ ทำให้สัตว์มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วที่เรียกว่า มีอัตราการแลกเนื้อสูง จึงทำให้ได้เนื้อสัตว์เพียงพอกับความต้องการของผู้บริโภค ทั้งยังทำให้สัตว์มีอัตราการตายลดลงด้วย
2. รักษาโรคติดเชื้อที่เกิดขึ้นกับสัตว์ทั้งในระบบทางเดินอาหาร และระบบอื่น ๆ
3. ป้องกันและควบคุมการติดเชื้อการแพร่ระบาดของโรคสัตว์

สารเหล่านี้นอกจากจะนิยมใช้กันในประเทศไทยแล้วยังแพร่หลายในหลายประเทศ เช่น คานาดา สหรัฐอเมริกาและอังกฤษด้วย ซึ่งแต่ละประเทศ ได้มีการกำหนดหลักเกณฑ์ในการใช้ ปริมาณ และระยะเวลาการใช้ยา การหยุดยาก่อนนำสัตว์นั้นมาฆ่า ข้อห้ามใช้ ตลอดจนปริมาณตกค้างที่อาจยอมให้มีได้ของสารแต่ละชนิดแตกต่างกันไป ยกเว้นประเทศไทยซึ่งยังไม่ได้มีข้อกำหนดที่ใช้บังคับเกี่ยวกับการนำสารเหล่านี้มาใช้ในอาหารสัตว์อย่างแน่นอนและถูกต้อง สัตว์ที่ได้รับสารเหล่านี้อยู่ตลอดเวลา จะมีสารเหล่านี้ตกค้างอยู่ในอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ เมื่อคนนำมาบริโภคย่อมจะได้รับอันตรายจากสารตกค้างเหล่านี้มากบ้าง น้อยบ้าง ขึ้นอยู่กับชนิดของสารที่ใช้

ในปัจจุบันนี้ Food and Drug Administration ของสหรัฐอเมริกาได้แบ่งสารเหล่านี้ตามความปลอดภัยในการใช้เป็น 4 ประเภท ได้แก่

ประเภทที่ 1 ปลอดภัยที่สุดสำหรับคน เพราะได้พิสูจน์แล้วว่าสัตว์ทดลองมากกว่าหนึ่งชนิดปลอดภัยในการใช้ยาประเภทนี้ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยาก่อนนำสัตว์มาฆ่าเป็นอาหาร ได้แก่ tetracycline, bacitracin

ประเภทที่ 2 ปลอดภัยสำหรับคน เพราะได้ผ่านการพิสูจน์ว่า สัตว์ทดลองเพียงหนึ่งชนิดปลอดภัยในการใช้ยาประเภทนี้ ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยาก่อนนำสัตว์มาฆ่าเป็นอาหาร ได้แก่ ยากลุ่ม sulfonamide บางชนิด เช่น sulfadimethoxine

ประเภทที่ 3 มีพิษมากกว่าประเภทที่สอง แต่ได้ผ่านการพิสูจน์ว่า สัตว์ทดลองเพียงหนึ่งชนิดปลอดภัยในการใช้ยาประเภทนี้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องหยุดการใช้ยาก่อนนำสัตว์นั้นมาฆ่าเป็นอาหารในระยะเวลาต่าง ๆ กัน ได้แก่พวก sulfamethazine, sulfaquinoxaline และ sulfathiazole

ประเภทที่ 4 มีพิษมากกว่าประเภทที่สาม เช่นอาจจะเป็นสาเหตุของโรคมะเร็ง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องหยุดการใช้ยาระยะหนึ่งก่อนนำสัตว์มาฆ่าเป็นอาหาร ได้แก่ ยากลุ่ม nitrofurantoin และต้องไม่มียาเหล่านี้ตกค้างอยู่ในเนื้อเยื่อของสัตว์เลยเมื่อนำสัตว์นั้นมาบริโภค

กลไกที่สารต้านจุลชีพเหล่านี้ทำให้สัตว์เจริญเติบโตเร็วขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ได้มีนักวิทยาศาสตร์หลายท่านคาดว่าอาจเกิดเนื่องจากวิธีทางโควิธทางหนึ่งหรือหลายวิธีทางร่วมกัน ดังต่อไปนี้

1. ไปทำให้เชื้อจุลินทรีย์ในลำไส้เพิ่มการสังเคราะห์สารที่สัตว์จำเป็นต้องใช้สำหรับการเจริญเติบโต
2. ไปทำลายเชื้อจุลินทรีย์ที่ไปแย่งสารอาหารที่สัตว์จำเป็นต้องใช้สำหรับการเจริญเติบโต
3. ไปทำลายเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นต้นเหตุทำให้สัตว์เจ็บป่วยด้วยโรคของระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินหายใจ และระบบอื่น ๆ
4. ไปทำให้ผนังทางเดินอาหารของสัตว์บางลง จึงเพิ่มความสามารถในการดูดซึมสารอาหารที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายได้มากขึ้น
5. ไปทำให้กระบวนการเปลี่ยนแปลงของอาหารเป็นเนื้อเยื่อมากขึ้น

การใช้และปริมาณที่ใช้สารต้านจุลชีพอาจใช้สารต้านจุลชีพชนิดเดียวหรือมากกว่าหนึ่งชนิดผสมกับอาหารสัตว์ โดยปริมาณที่ใช้ขึ้นอยู่กับชนิดของสาร ชนิดของสัตว์ อายุของสัตว์ และระยะเวลาในการให้ยา วิธีการให้สารเหล่านี้ มีวิธีการให้ได้ 2 แบบ คือ

1. ใช้ผสมลงในอาหารสัตว์ให้สัตว์ที่อยู่ในวัยอ่อนกินทุกวัน
2. ให้ในระยะเวลาที่สัตว์มีโอกาสที่จะเกิดโรคติดเชื้อเนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิของอากาศ การเปลี่ยนที่อยู่ หรือการขนส่ง รวมทั้งระยะระบาดของโรคสัตว์ด้วย (1)

สารต้านจุลชีพที่ใช้เป็นอาหารเสริมในกลุ่มสารปฏิชีวนะ ได้แก่ bacitracin, oxytetracycline, chlortetracycline, erythromycin และกลุ่ม sulfonamide ในกลุ่มสารอื่น ๆ ได้แก่ nitrofurazone, furazolidone, carbadox เป็นต้น ตามขนาดต่าง ๆ ในตารางที่ 1 (3)

ตารางที่ 1

สารต้านจุลชีพที่ใช้เป็นอาหารเสริมเพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโตของสัตว์เลี้ยง

Antimicrobials	Growth Promotion (g/ton)					Pre-slaughter Withdrawal time
	Poultry	Swine	Dairy Calves	Cattle	Sheep	
<u>Antibiotics</u>						
1. Bacitracin Methylene Disalicylate	4-50	10-50	-	35 mg/head/day	-	None
2. Bacitracin Zine	4-50	10-50	-	35-70 mg/head/day	-	None
3. Bombermycin	1-2	-	-	-	-	None
4. Chlorotetracycline	10-50	10-50	25-70 mg/head/day	70 mg/head/day	25-50	None
5. Erythromycin	4.6-18.5	10-70	-	37 mg/head/day	-	24 hr.
	18.5 (laying)					
6. Hygromycin B	8-12	12	-	-	-	-
7. Lincomycin	2-4	40	-	-	-	60 days
8. Oleandomycin	2	5-11.25	-	-	-	None
9. Oxytetracycline	5-7.5	25-50	0.05-0.1 my/lb/day	25-75 mg/head/day	10-20	24 hr.
10. Monensin	90-110	-	-	5-30 mg/head/day	-	72 hr.
11. Procaine Pen.G.	4-50	10-50	-	-	-	None
12. Tylosin	4-50	100	-	8-10 mg/head/day	-	None
13. Virginiamycin	-	10	-	-	-	None
<u>Sulfonamides</u>						
1. Sulfadimethoxine	0.0125%	-	-	-	-	5 days.
2. Sulfaquinoxaline	0.0125-0.025%	-	-	-	-	10 days.
3. Sulfamethazine	-	-	-	350 mg/head/day	-	15 days.
4. Sulfathiazole	0.011% (100)	-	-	-	-	10 days.
<u>Other drugs</u>						
1. Furazolidone	7.5-10	150	-	-	-	5 days.
2. Carbadox	-	10-25	-	-	-	10 days.
3. Nitrofurazone	50	500	-	-	-	5 days.



เมื่อสัตว์ได้รับสารต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ ไม่ว่าจะได้รับโดยวิธีใด เช่น จากการฉีดหรือกินยาโดยตรง หรือจากการที่ผสมลงในอาหารเสริมที่ใช้เลี้ยงสัตว์ก็ตาม สารเหล่านี้จะคงอยู่ในร่างกายสัตว์ด้วยระยะเวลาหนึ่งก่อนที่จะถูกเปลี่ยนแปลงและขับถ่ายออกจากร่างกายหมด หากสัตว์เหล่านี้ได้รับสารต้านจุลชีพจนถึงวันส่งเข้าโรงฆ่าสัตว์เพื่อใช้เป็นอาหารแล้ว เป็นที่แน่นอนได้ว่าจะต้องมีสารเหล่านี้ตกค้างอยู่ในอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ รวมทั้งในเนื้อสัตว์ที่ใช้เป็นอาหาร ปริมาณของสารที่ตกค้างอยู่นี้จะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับชนิดของสาร และระยะเวลาที่สัตว์ได้รับสารนี้

แม้ว่าการเลี้ยงสัตว์ในต่างประเทศจะมีมาตรการควบคุมการใช้สารชนิดต่าง ๆ ตลอดจนสารต้านจุลชีพอย่างเข้มงวดกว่าในประเทศไทยก็ตาม ก็ยังพบปัญหาของสารเหล่านี้ตกค้างอยู่ในเนื้อสัตว์ที่ใช้เป็นอาหารซึ่งมีผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้บริโภคเสมอ เช่นที่ Huber<sup>(4)</sup> รายงานไว้ในปี ค.ศ. 1972 ว่ามีบ่อยครั้งที่พบว่าสัตว์ที่ได้รับสารต้านจุลชีพแล้ว ยังมีสารตกค้างอยู่ในร่างกายสัตว์ ในขณะที่ส่งโรงฆ่าสัตว์เพื่อการบริโภคและในปีเดียวกัน Lehmann<sup>(5)</sup> ได้รายงานว่าประมาณร้อยละ 70-80 ของปศุสัตว์ที่ใช้เป็นอาหารจะได้รับสารต้านจุลชีพตัวใดตัวหนึ่งก่อนที่จะส่งโรงฆ่าสัตว์ ส่วนในปี ค.ศ. 1978 Beville และคณะ<sup>(6)</sup> ได้สำรวจและวิเคราะห์หา sulfamides ที่ตกค้างอยู่ในเลือด ตับ ไต ของสุกรที่โรงฆ่าสัตว์ในรัฐอิลลินอยส์ ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าร้อยละ 21 จากสุกร 243 ตัว มียากลุ่ม sulfamides ตกค้างอยู่สูงตั้งแต่ 0 ถึง 2.8 ppm.

ปัญหาทางสาธารณสุขที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้สารต้านจุลชีพเป็นอาหารเสริม

สารต้านจุลชีพจะให้ผลดีในการกระตุ้นการเจริญเติบโตในระยะแรก ๆ ที่สัตว์เริ่มเจริญเติบโตเท่านั้น ถ้าหากให้สารต้านจุลชีพตลอดชีวิตของสัตว์จะทำให้เกิดปัญหาต่าง ๆ คือ

1. ทำให้เกิดการสะสมของตัวยาในร่างกายของผู้บริโภควันละเล็กละน้อยเพิ่มขึ้นทุกวัน จนวันหนึ่งอาจจะมีปริมาณสูงพอที่จะเป็นอันตรายกับผู้บริโภคได้ เพราะสารต้านจุลชีพทั้งหลายต่างมีพิษ หรือมีฤทธิ์ข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น อาจจะมีฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องร่วงได้ หรืออาจจะมีพิษต่อ ตับ ไต ระบบประสาท ระบบโลหิต จึงมีข้อบ่งห้ามการใช้สารเหล่านี้บางชนิดกับสตรีมีครรภ์หรือเด็กอายุต่ำกว่า 2 ขวบ และผู้ที่ เป็นโรคเกี่ยวกับไต ดังนั้นคณะกรรมการอาหารและยาของ-

ประเทศสหรัฐอเมริกา จึงได้กำหนด ปริมาณสารตกค้างสูงสุดในส่วนต่าง ๆ ของสัตว์ที่ใช้เป็นอาหารโดยไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อผู้บริโภค และสารต้านจุลชีพบางชนิดจะต้องไม่มีตกค้างอยู่เลย ดังตารางที่ 2<sup>(1)</sup>

ตารางที่ 2

ปริมาณสารตกค้างสูงสุดในส่วนต่าง ๆ ของสัตว์ที่ใช้เป็นอาหาร โดยไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อผู้บริโภค (กำหนดโดยคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา)

<u>Drug</u>	<u>Tolerance level (ppm)</u>
Bacitracin	non published
Carbadox	Zero
Chlortetracycline	Zero (fat), 0-1 (muscle), Zero (milk)
Furazolidone	Zero
Hygromycin B	Zero
Sulfathiazole	0.1
Tetracycline Hydrochloride	0.25
Tylosin	0.2
Sulfamethazine	0.1
Lincomycin	0.1
Procaine Penicillin G	Zero (meat)
Streptomycin	0.1
Nitrofurazone	Non published

2. จุลินทรีย์สามารถต้านทานต่อสารต้านจุลชีพมากขึ้น พบว่าสัตว์ที่เคยได้รับสารต้านจุลชีพในขนาดต่ำเป็นเวลานาน ๆ จะเกิดการต้านยาได้มากกว่าสัตว์ที่ไม่เคยได้รับสารเหล่านี้มาก่อนหรือเคยได้รับในระยะเวลาลั้น ๆ โดยเหตุนี้จึงได้มีผู้แนะนำให้เลิกใช้สารต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคกับคน เช่น penicillin และ tetracycline ผสมลงในอาหารสัตว์ แต่ให้ใช้สารต้านจุลชีพที่ไม่ใช้ในทางการรักษาโรคกับคนมาใช้ผสมลงในอาหารสัตว์แทน เช่น bacitracin เป็นต้น

3. ถ้าใช้สารต้านจุลชีพเกินความจำเป็นจะเป็นการสูญเสียไปทางเศรษฐกิจเพราะสารเหล่านี้มีราคาแพง เมื่อใช้เป็นประจำก็เป็นการเพิ่มต้นทุนของการผลิตด้วย

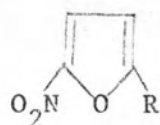
### Nitrofurans

Nitrofurans หรือ 5-nitrofurans เป็นสารประกอบจำพวก nitrocompounds กลุ่มที่ใหญ่ที่สุดที่นำมาใช้เป็นยาต้านจุลชีพ เพราะมีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ ทั้งยังสามารถฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ได้ทั้งชนิดแกรมบวก และแกรมลบได้อย่างกว้างขวางในความเข้มข้นที่ต่ำมากคือขนาด 0.1-30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ไม่สามารถจะทำลายเชื้อแบคทีเรียจำพวก Proteus ได้เท่านั้น<sup>(1)</sup>

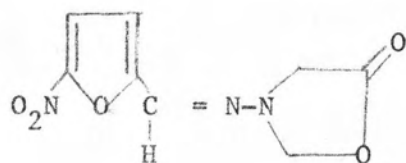
Gilman และ Wright<sup>(7)</sup> ได้สังเคราะห์สารต้านจุลชีพกลุ่ม 5-nitrofurans ได้สำเร็จเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1930 โดยเริ่มจากการสังเคราะห์ 5-nitro-2-furaldehyde ขึ้นก่อน โดยใช้ 2-furaldehyde diacetate เป็นสารตั้งต้นด้วยกรรมวิธี nitration ต่อมาในปี ค.ศ. 1939 จึงได้มีการสังเคราะห์สาร 5-nitrofurans ขึ้นใหม่ ซึ่งเป็นหนทางที่นำไปสู่การสังเคราะห์สาร nitrofurazone ในปี ค.ศ. 1944 โดย Dodd และ Stillman<sup>(8)</sup> กลุ่มยา 5-nitrofurans นี้ได้ถูกนำมาใช้เป็นสารต้านจุลชีพตั้งแต่ปี ค.ศ. 1940<sup>(1)</sup>

ยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในกลุ่มนี้มี 5 ตัว คือ furazolidone, nitrofurantoin, nifuratel, nitrofurazone และ nifuroxime สามตัวแรกเป็นยาที่ให้โดยการรับประทานหรือโดยการฉีด ส่วนอีกสองตัวหลังเป็นยาที่ใช้ทาภายนอก ดังมีสูตรโครงสร้างตามลำดับต่อไปนี้

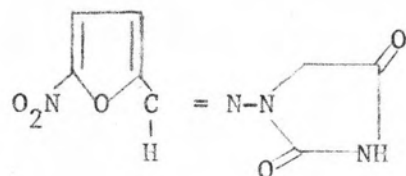




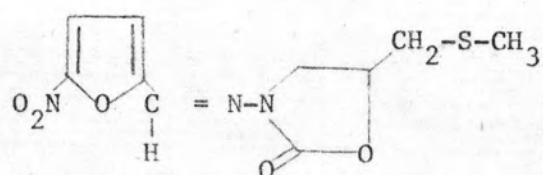
5-Nitrofuran



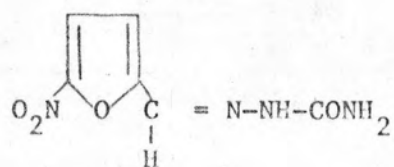
Furazolidone



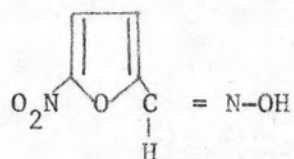
Nitrofurantoin



Nifuratel



Nitrofurazone



Nifuroxime

ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของ 5-nitrofuran, furazolidone, nitrofurantoin, nifuratel, nitrofurazone และ nifuroxime

### Furazolidone

มีลักษณะเป็นผงสีเหลือง ไม่มีกลิ่น ละลายน้ำหรือ alcohol และ chloroform ได้เล็กน้อย แต่ไม่ละลายใน ether เลย มีฤทธิ์ในการทำลายจุลินทรีย์ได้หลายชนิด โดยเฉพาะ bacteria และ protozoa ที่ทำให้คนและสัตว์ มีอาการท้องเสียเนื่องจากโรคบิด หรือการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ Salmonella และ Coccidia และใช้ผสมลงในอาหารสัตว์ปีกและหมูในปริมาณ 10-200 กรัม ต่ออาหาร 1 ตัน แต่ห้ามใช้กับสัตว์ปีกในขณะออกไข่ หรือในเวลาที่สัตว์ปีกมีอายุเกิน 14 สัปดาห์ และต้องหยุดยาก่อนการฆ่า 5 วัน<sup>(1)</sup>

### Nitrofurantoin

มีลักษณะเป็นผงสีเหลือง ไม่มีกลิ่น ละลายน้ำได้เล็กน้อย ละลายได้ดี ใน dimethylformamide ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อในทางเดินปัสสาวะ<sup>(9)</sup>

### Nifuratel

มีลักษณะเป็นผงสีเหลือง มีกลิ่นคล้ายกำมะถันไม่ละลายน้ำ ละลายได้บ้างใน chloroform หรือ acetone ละลายได้ดีใน dimethylformamide มีฤทธิ์ในการทำลาย bacteria, protozoa และเชื้อราบางชนิดเช่น Candida albican<sup>(10)</sup>

### Nitrofurazone

มีลักษณะเป็นผงสีเหลือง ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส ละลายน้ำได้เล็กน้อย ละลายได้ดีใน acetone และทนต่อความร้อน นำมาใช้เป็นยาภายนอกเฉพาะที่ เช่น ใช้เป็นยาหยอดหู ใช้ทาภายนอกในการรักษาบาดแผล และโรคผิวหนังทั้งในคนและสัตว์ ส่วนที่ใช้รับประทานนี้นิยมใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ Coccidia ในลำไส้ไก่ และใช้ผสมลงในอาหารสัตว์ปีกและหมูในปริมาณ 50-500 กรัม ต่ออาหาร 1 ตัน เพื่อป้องกันโรคลำไส้อักเสบ แต่มีข้อห้ามใช้ทำนองเดียวกันกับ furazolidone<sup>(1)</sup>

## Nifuroxime

มีลักษณะเป็นผงสีขาวหรือเหลืองอ่อน เมื่อตั้งทิ้งไว้สีจะเข้มขึ้นจนกลายเป็นสีน้ำตาลละลายน้ำได้เล็กน้อย ละลายได้ดีใน alcohol และ dimethylformamide มีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อรา เช่น *Candida albican*. (11)

ในปัจจุบันมีการใช้สารต้านจุลชีพกลุ่ม 5-nitrofurans กันอย่างกว้างขวางในหลายวงการ เช่น

### 1. การแพทย์

เนื่องจากสารในกลุ่มนี้มีอำนาจในการทำลายเชื้อจุลินทรีย์ได้อย่างกว้างขวาง ทั้งเชื้อจะคือต่อสารจำพวกนี้น้อยกว่าสารต้านจุลชีพกลุ่มอื่นๆ แพทย์จึงนิยมใช้ furazolidone รักษาโรคติดเชื้อของลำไส้ ใช้ nitrofurantoin รักษาโรกระบบทางเดินปัสสาวะ และใช้ nifuratel รักษาโรคติดเชื้อของช่องคลอดโดยไม่ใช้ยาทั้งสามชนิดนี้ร่วมกับ nalidixic acid หรือ oxalinic acid เพราะจะต้านฤทธิ์กันและโดยทั่วไป 5-nitrofurans จะเสริมฤทธิ์กับสารต้านจุลชีพกลุ่มอื่น เช่น chloramphenicol, erythromycin, streptomycin, neomycin และ polymyxin ส่วน nitrofurazone นั้นจะใช้เป็นยาทาภายนอกเท่านั้นในรูปของสบู่นับกลิ่นตัว หรือสบู่น้ำเชื้อสำหรับทำความสะอาดผิวหนังหรือในรูปของครีมป้ายตาและจมูก (12)

### 2. การปศุสัตว์

Food and Drug Administration แห่งสหรัฐอเมริกา อนุญาตให้ใช้สารต้านจุลชีพกลุ่ม 5-nitrofurans เพื่อการปศุสัตว์ เป็น 2 แบบ ตามวัตถุประสงค์ของการใช้คือ

- 2.1 เพื่อเป็นยารักษาสัตว์ที่เจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อโดยอนุญาตให้ใช้ nitrofurazone และ nifuroxime ในรูปของยาภายนอกเพื่อรักษาบาดแผลและรักษาโรคผิวหนังที่เกิดจากการติดเชื้อของสัตว์และให้ใช้ furazolidone เป็นยาภายในสำหรับรักษาโรคของไก่และไก่งวง ดังต่อไปนี้คือ
- typhoid
  - paratyphoid
  - nonspecific enteritis
  - ulcerative enteritis
  - paracolon infection

และใช้สำหรับรักษาโรค bacterial enteritis หรือ vibronic dysentery ของหมูด้วย

2.2 เพื่อเป็นอาหารเสริมในการเร่งการเจริญเติบโตโดยป้องกันโรคของสัตว์ปีกและหมูโดยผสมลงในอาหารสัตว์ ซึ่งช่วยป้องกันมิให้สัตว์เจ็บป่วย และช่วยให้รอดตายได้สูงทำให้สัตว์เจริญเติบโตได้อย่างรวดเร็วหรือเรียกว่ามีอัตราการแลกเนื้อสูงนั่นเอง

เนื่องจากสารในกลุ่มนี้มีตกค้างอยู่ในเนื้อสัตว์ด้วย ซึ่งอาจทำให้ผู้บริโภคเนื้อสัตว์เป็นประจำไม่ปลอดภัย Food and Drug Administration จึงประกาศให้เลิกใช้ 5-nitrofurantoin บางตัวเช่น nitrofurazone, furazolidone, furaltadone และ nihydrazone เป็นอาหารเสริมในสัตว์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1976<sup>(12)</sup>

### 3. อุตสาหกรรมอาหาร

มีการใช้สารต้านจุลชีพกลุ่ม 5-nitrofurantoin เป็นสารกันเสียในการถนอมอาหารสดและอาหารสำเร็จรูปโดยเริ่มต้นในประเทศญี่ปุ่น ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1950 ซึ่งอนุญาตให้ใช้ได้ ในอาหารดังต่อไปนี้ในความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมคือ

- fish sausage
- fish ham
- meat sausage
- meat ham
- kamaboko หรือ fish cake
- tofu หรือ เต้าหู้
- bean jam
- dried fish

และยังอนุญาตให้ใช้ใส่น้ำแข็งบดสำหรับแช่ปลาสดและหอยสด เพื่อป้องกันการเน่าเสียในปริมาณ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม<sup>(12)</sup>

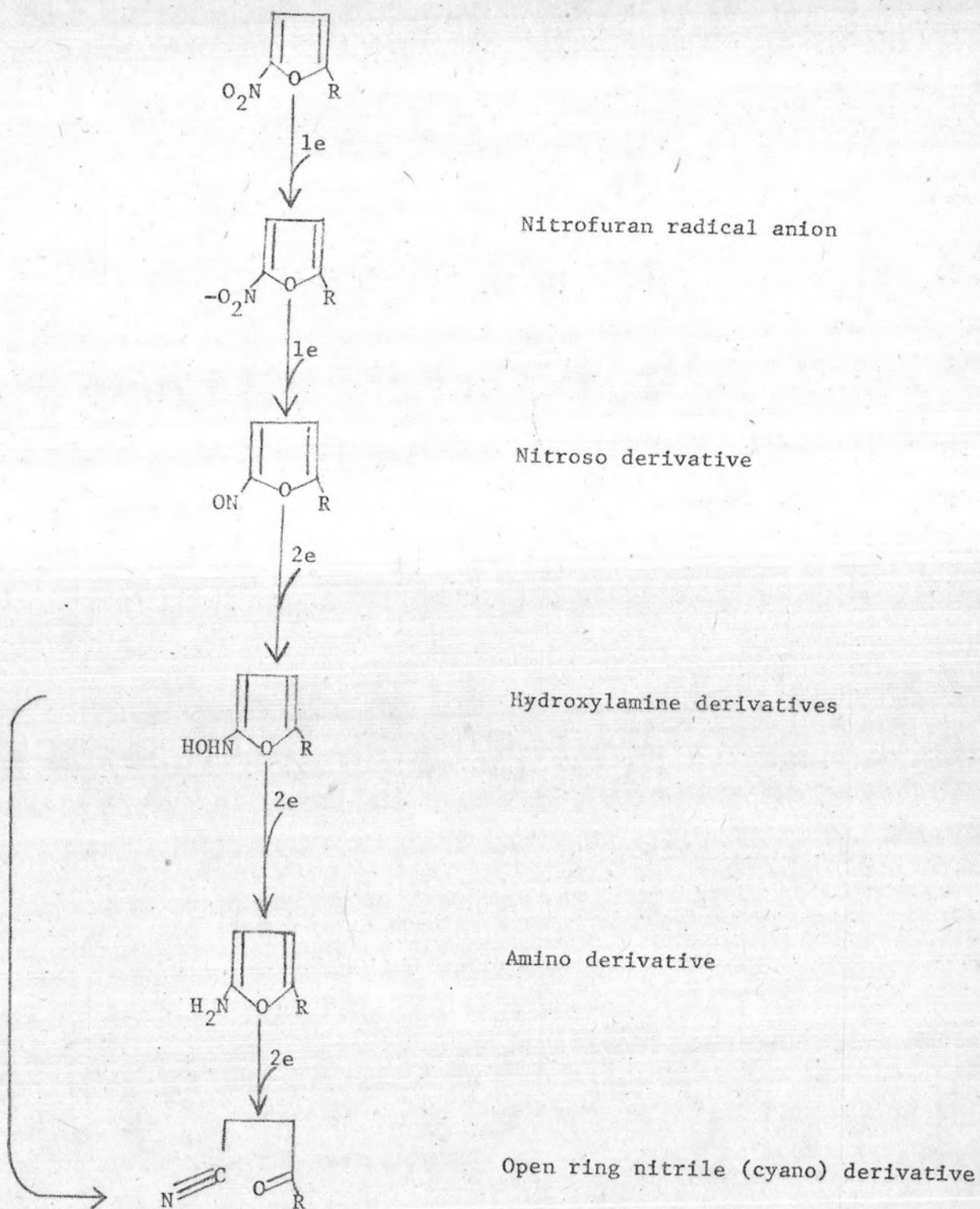
กลไกการออกฤทธิ์ของ nitrofuran

มีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของสารต้านจุลชีพกลุ่ม nitrofuran ไว้มากพอควร พอที่จะสรุปรวมเป็นหัวข้อได้ดังต่อไปนี้

1. การออกฤทธิ์ภายในเซลล์ของแบคทีเรีย

ในปี ค.ศ. 1975 Mc Calla<sup>(1)</sup> ได้สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของ nitrofuran ในการทำลายจุลินทรีย์ว่า หลังจากที่ nitrofuran ถูกดูดซึมเข้าไปภายในเซลล์ของแบคทีเรียแล้วจะเกิด reduction โดยการเร่งด้วย enzyme nitroreductase ได้ intermediate compound จากกระบวนการ reduction หลายชนิด ดังแสดงในภาพที่ 2 ข้างล่างนี้ เช่นสารพวก nitroso หรือ hydroxylamine และ amine หรือ amino derivatives แล้วแต่ว่าสารแต่ละชนิดจะรับ electron ไว้มากน้อยเท่าใด ผลสุดท้ายของกระบวนการ reduction ของ nitrofuran จะได้สาร nitrile หรือสารพวก cyano derivatives ซึ่งมีพิษต่อแบคทีเรียโดยไม่ทำลาย DNA ของแบคทีเรียให้แตกตัวออกเป็น 2 แบบ คือ อาจจะเป็นแบบ single-strand break หรือ double-strand break ก็ได้





ภาพที่ 2 reduction ของ nitrofuran

สารกลุ่ม nitrofurantoin จะทำลาย DNA ของแบคทีเรียจำพวกที่ไม่ต้องการอากาศ (anaerobic bacteria) ได้มากกว่าจำพวกที่ต้องการอากาศ (aerobic bacteria) ทำให้เข้าใจว่ากระบวนการ reduction ของ nitrofurantoin โดย enzyme nitroreductase จะเป็นไปด้วยดีในสภาวะที่ไม่มีอากาศ นอกจากนี้ Mc Calla<sup>(1)</sup> ยังพบว่า nitrofurantoin จะทำลาย DNA ของแบคทีเรียจำพวก E. Coli ที่ไม่มี enzyme ชื่อ nitroreductase ได้น้อยกว่าการทำลาย E. Coli ปกติอย่างมากมาย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าหากขาด nitroreductase สาร intermediate ก็จะไม่เกิดขึ้น การทำลาย DNA ของแบคทีเรียก็มีน้อยด้วย

นอกจาก nitrofurantoin จะทำลาย DNA ของแบคทีเรียแล้วยังพบว่า nitrofurantoin สามารถจับกับ RNA, โปรตีนและ ribosome จึงขัดขวางการสังเคราะห์ DNA และการสร้างโมเลกุลใหม่ ๆ ภายในเซลล์เช่น โปรตีน ด้วย

## 2. การออกฤทธิ์ภายในเซลล์ของสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนม

กระบวนการเปลี่ยนแปลงของ nitrofurantoin ในเซลล์ของสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนมจะเป็นไปอย่างรวดเร็วกว่าในเซลล์ของแบคทีเรียเพราะมี enzyme อยู่ภายในเซลล์มากมายหลายชนิด เช่น NADPH-cytochrome c reductase, xanthine oxidase, และ aldehyde oxidase สาร intermediate ที่ได้นอกจากจะเป็น open chain nitrile derivativesแล้วยังพบ pyrrole derivatives และ 5-acetyl aminofuran derivatives ด้วย สาร intermediate ที่ได้จาก nitroreductase ของ nitrofurantoin ในเซลล์ของสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนมก็สามารถทำลาย DNA ของเซลล์ของสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนม ให้แตกออกแบบ single-strand break ซึ่งมีผลทำให้การสร้าง DNA เพื่อการเจริญเติบโตของเซลล์ใหม่หยุดลง ทั้งยังทำให้เซลล์ของสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนมมีความผิดปกติของ chromosome อันจะทำให้เกิด mutagenesis และ neoplastic transformation ได้ ดังรายงานการศึกษารายงานที่ว่า nitrofurantoin ทำให้ DNA ในเซลล์ของเนื้อเยื่อของหนูถีบจักร (mice) แตก หรือทำให้เซลล์ไขกระดูกของหนูขาว (rat) มี chromosome ผิดปกติไป<sup>(13)</sup>

ส่วนการศึกษาถึงอวัยวะที่ DNA ของเซลล์ถูกทำลายนั้น Mc Calla กับคณะ<sup>(13)</sup> และ Wang กับคณะ<sup>(13)</sup> ได้ศึกษาโดยใช้ radioisotope technique ว่า labeled nitrofurantoin ที่สัตว์ได้รับจะไปสะสมอยู่ในอวัยวะใด แสดงให้เห็นว่า intermediate ของ nitrofurantoin จะไปจับอยู่ที่อวัยวะนั้น พบว่ามี  $^{14}\text{C}$ -nitrofurazone สูงอยู่ในตับและไต ส่วนในสมองพบว่ามีสารนี้ในปริมาณน้อยกว่ามาก<sup>(13)</sup>

#### การดูดซึม การกระจายตัว และการขับถ่าย

##### การดูดซึม

ในปี ค.ศ. 1964 Paul และคณะ<sup>(14)</sup> ได้ศึกษาการดูดซึมของสารกลุ่ม nitrofurantoin ในหนูขาว ที่ได้รับสารกลุ่มนี้โดยการกินแล้วหาปริมาณของสาร nitrofurantoin ในเลือด ในปัสสาวะ และในอุจจาระโดยวิธี spectrophotometric quantitation พบว่าความเข้มข้นของ nitrofurantoin ในเลือดจะแตกต่างกันตามชนิดของ nitrofurantoin ที่ใช้ เช่น nitrofurantoin ที่มีปริมาณสูงในเลือดคือ nitrofurantoin แต่ที่มีปริมาณต่ำในเลือดคือ nitrofurantoin ซึ่งอธิบายได้ว่าเนื่องจากปัจจัยหลายประการ เช่น การละลาย, การดูดซึม ในกระเพาะและลำไส้, การเปลี่ยนแปลงทางเคมี, รวมทั้งการกำจัดออกทางไตของสาร แต่ละชนิดแตกต่างกัน<sup>(13)</sup>

##### การกระจายตัว

การกระจายตัวของ nitrofurantoin ในส่วนที่เป็นน้ำของร่างกายขึ้นกับความสามารถของ nitrofurantoin ที่จะจับกับโปรตีนในพลาสมา โดยการสร้างพันธะไอออนิก (ionic bond) ดังนั้นการกระจายตัวของสาร nitrofurantoin จึงขึ้นอยู่กับลักษณะประจุไฟฟ้าของสารกลุ่มนี้ ซึ่งอาจจะแบ่งเป็น 3 พวก คือ

1. nonionic nitrofurantoin ได้แก่ nitrofurazone และ furazolidone เป็นต้น สารพวกนี้จะจับกับโปรตีน ในพลาสมาได้ประมาณ ร้อยละ 30 เท่านั้น
2. anionic nitrofurantoin ได้แก่ nitrofurantoin เป็นต้น สารพวกนี้จะจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณระหว่างร้อยละ 50-90

3. cationic nitrofurans ได้แก่ furaltadone เป็นต้น สารพวกนี้จะไม่จับกับโปรตีนในพลาสมาเลย

ในปี ค.ศ. 1961 Buzard และคณะ<sup>(15)</sup> ได้ทดลองหาการกระจายตัวของ nitrofuran ในสุนัข พบว่าปริมาณ nitrofuran ในเซรัมและในพลาสมาที่อยู่ใกล้เคียงกัน แต่พบว่าน้ำดี น้ำนม และน้ำไขสันหลังมีในปริมาณที่ต่ำมาก ส่วนในเนื้อเยื่อของระบบทางเดินอาหารไม่พบว่ามี nitrofuran สะสมอยู่เลย

#### การขับถ่าย

nitrofuran ส่วนใหญ่จะขับถ่ายทางปัสสาวะและมีส่วนน้อยที่ขับถ่ายทางอุจจาระ ปริมาณที่ขับถ่ายออกมาจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับ

#### 1. ชนิดของ nitrofuran เช่น

furazolidone จะขับถ่ายทางปัสสาวะเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีเลย

nitrofurazone จะขับถ่ายทางปัสสาวะร้อยละ 5

nidroxzone จะขับถ่ายทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 26

nitrofurantoin จะขับถ่ายทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 52

5-nitro-2-furoic acid จะขับถ่ายทางปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 75

#### 2. ชนิดของสัตว์ เช่น ในหนูขาว, สุนัขและคนนั้น สาร nidroxzone

จะถูกขับถ่ายทางปัสสาวะร้อยละ 25, 16 และ 6 ตามลำดับ

สำหรับการขับถ่ายทางอุจจาระ nitrofuran ตัวที่ละลายได้ดี เช่น 5-nitro-2-furfuryl methyl ether จะไม่พบหรือพบเพียงเล็กน้อย ส่วน nitrofuran ตัวที่ละลายได้ไม่ดี เช่น furazolidone จะพบในปริมาณค่อนข้างสูงแตกต่างจากพวกแรกโดยมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(13)</sup>



## ความเป็นพิษของ nitrofurans

### 1. อาการพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย

เนื่องจากสารกลุ่ม nitrofurans มีอำนาจในการทำลายเชื้อแบคทีเรียได้อย่างกว้างขวางจึงมีการใช้สารกลุ่มนี้ในหลายด้านดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น โอกาสที่คนจะได้รับสาร nitrofurans ในรูปของยารักษาโรคติดเชื้อ หรือในรูปของสารตกค้างอยู่ในอาหารย่อมมีสูงมากด้วย มีผู้รายงานด้านพิษวิทยาของสารกลุ่ม nitrofurans เมื่อใช้กับคนไว้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาพวก nitrofurans ทางเส้นเลือดดำอาจจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร มีเม็ดเลือดขาวมากกว่าปกติ มีอาการอักเสบของปลายประสาท จึงทำให้สายตาพร่า มีอาการคันตัว และมีอาการอื่น ๆ ที่ผิดปกติอีกมาก ถ้าหากผู้ป่วยได้รับยา กลุ่ม nitrofurans โดยการรับประทาน อาการพิษที่แสดงออกมาจะพบมากในระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง หรือมีเลือดออกในระยะดังกล่าวได้ อาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดรับประทานยาหรือจะลดลงหากได้รับประทานยาพร้อมกับอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาพวก nitrofurans ชนิดต่าง ๆ ยกเว้น furazolidone หรือ furaltadone มักมีอาการคลื่นไส้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย หน้าแดง กระหายน้ำ และหายใจขัด นอกจากนี้สารกลุ่ม nitrofurans ยังอาจจะทำให้เกิดอาการแพ้อย่างรุนแรงได้เมื่อใช้รับประทานหรือทาภายนอก แต่อาการแพ้นี้จะหายไปเมื่อหยุดยา

สารกลุ่ม nitrofurans นอกจากจะเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหารและระบบประสาท ดังกล่าวแล้วยังมีรายงานว่า มี nitrofurans อยู่ 4 ชนิด คือ

1. nitrofurantoin
2. furazolidone
3. nitrofurazone
4. furaltadone

มีผลทำให้เกิดอาการ hemolytic anemia ในผู้ป่วยที่ขาด glucose-6-phosphate dehydrogenase นอกจากนี้ furazolidone ยังเป็น monoamine oxidase inhibitor ด้วย หากจะใช้ร่วมกับ monoamine oxidase inhibitor ตัวอื่น ๆ จะต้องระวังมิให้เกิดอาการ synergism ได้



อาการพิษที่เกิดจาก nitrofurans แบบสุดท้าย คืออาการพิษที่เกิดต่อผิวหนัง เมื่อใช้ในรูปของยาทาภายนอก เช่นยาที่ใส่ nitrofurazone อาจจะทำให้เกิด allergic dermatitis ได้<sup>(16)</sup>

## 2. การเกิดมะเร็งและการกลายพันธุ์

เนื่องจากทราบกันแล้วว่าสารพวก heterocyclic nitro compounds หลายจำพวก เช่น พวก furan, thiophene, pyrrole, thiazole, imidazole, quinoline, indole, indazole, benzimidazole และ pyridine ring compounds ต่างมีพิษต่อร่างกายคือ ทำให้เกิดมะเร็งและการกลายพันธุ์ (carcinogenic and mutagenic activity) ได้ จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์หลายคนสนใจศึกษาถึงความสัมพันธ์กันมานานแล้ว ดังปรากฏรายงานเกี่ยวกับ carcinogenicity ของ nitrofurans ในปี ค.ศ. 1966 แต่จนถึงปัจจุบันก็ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอนว่า nitrofurans ทำให้เกิดมะเร็งหรือการกลายพันธุ์ได้อย่างไร ผู้ที่เชื่อว่า nitrofurans ทำให้เกิดมะเร็งและกลายพันธุ์ได้ให้เหตุผลว่า nitro group ที่ตำแหน่งที่ 5 ของ nitrofurans จะเป็นตัวแสดง carcinogenicity ได้โดยกรรมวิธี reduction ภายในเซลล์ทำให้เกิด N-hydroxyl metabolites ซึ่งมีพิษต่อเซลล์และทำให้เกิดมะเร็งในกระเพาะปัสสาวะและในตับถ้าหาก derivatives ของ nitrofurans ไม่มี nitro group อยู่สารนั้นก็เลยไม่ทำให้เกิดมะเร็งได้เลย

จากการศึกษา mutagenicity ของ nitrofurans ต่าง ๆ พบว่า nitro group ของ nitrofurazone หรือ 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone ทำให้เกิด mutagen ได้ในขณะที่ 2-furaldehyde semicarbazone ซึ่งไม่มี nitro group เลยไม่ทำให้เกิด mutagen ดังนั้น nitro group คือตัวการสำคัญที่แสดง mutagenicity จาก metabolic activation ภายในเซลล์จะทำให้ nitro group เปลี่ยนเป็น reduced form เช่น nitroso หรือ nitroxide free radicle หรือ hydroxylamine metabolites มากกว่า nitrofurans ซึ่งอยู่ใน unmetabolized compounds<sup>(16)</sup>

ส่วนการศึกษาด้าน teratogenicity ในหนูขาว ที่ให้กินยา nitrofurazone ติดต่อกันเป็นเวลานาน พบว่าจะเกิด testicular atrophy การสร้าง sperm จึงไม่สมบูรณ์ ลูกหนูที่ออกมาไม่พิการ เพียงแต่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่าปกติและแต่ละครอกมีจำนวนลูกอ่อนน้อยลง หากหยุดยาอาการดังกล่าวก็จะหายไปส่วนคนไข้ที่รับประทาน nitrofurazone เพื่อรักษา testicular tumor นาน ๆ ก็จะทำให้ผลกระทบต่อการสร้าง sperm เช่นเดียวกับหนูขาว<sup>(16)</sup>

ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงการตกค้างของยาต้านจุลชีพในสัตว์ปีก ซึ่งมีรายงานของ สุหรัย สายศรี และคณะ<sup>(1)</sup> ได้หาปริมาณ sulfa ที่ตกค้างใน เนื้อไก่, เลือดไก่, เครื่องในไก่ และไข่ของไข่ไก่ ไข่เป็ด ไข่นกกระทา และหา bifuran ที่ตกค้างในเลือดและเนื้อของไก่ เพื่อให้การศึกษายากลุ่มนี้ในสัตว์ปีกสมบูรณ์ยิ่งขึ้น เพื่อเป็นประโยชน์และแนวทางของผู้เลี้ยงสัตว์ปีกต่อไป การศึกษานี้จึงได้ทำการวิเคราะห์หาปริมาณ bifuran ในไข่ไก่ ไข่เป็ด ไข่นกกระทา และไข่เป็ดเค็มสุก