

# Chloramphenicol concerns in shrimp culture

Amornchai Somjetlerdcharoen

Aquatic Medicine, Aquatic Animal Health Research Institute, Department of Fisheries, Thailand  
E-mail : amornchs@fisheries.go.th

Due to the detection of chloramphenicol residue in black tiger shrimp (*P. monodon*) exports to European Union (EU) in September 2001, an ad hoc committee was established by the Department of Fisheries (DOF) for the investigation and monitoring of the use of chloramphenicol and to find solutions to any problems.

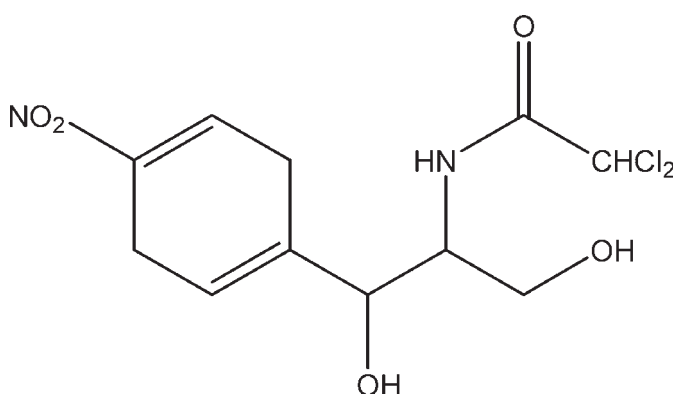
In EU and the USA, the use of chloramphenicol is banned in aquatic animals cultured for human food. Similarly, DOF has had a strict policy to prohibit this drug in all aquaculture, particularly in treatment of *P. monodon* disease. However, in some cases, farmers may not be aware that chloramphenicol is present as a component in treatments for shrimp disease that are commonly sold under other names.

Following a strong recommendation of the Food and Drug Committee, the Ministry of Public Health issued an order banning the use of chloramphenicol and its derivatives in all animals for human consumption, effective since 1 September 1988.

Therefore, the author would like to provide a general background of this drug:

## Chloramphenicol

This substance is an antibiotic synthesized from *Streptomyces venezuelae* bacteria, which was discovered in soil sample from Venezuela. It is effective for both gram positive and gram negative bacteria.



## Chemical structure

The structure of chloramphenicol is not complex and it can be chemically synthesized. It is colorless and non-soluble.

## Pharmaceutical mechanism

Chloramphenicol can invade bacterial cells and attach to the 50S ribosome, blocking the linkage between the 50S ribosome

and tRNA. The reaction between the peptidyl transferase enzyme and amino acids is therefore interrupted causing a breakdown of protein synthesis. Chloramphenicol is categorized as 'bacterial growth inhibiting drug'.

Chloramphenicol also affects protein synthesis in the mitochondria of vertebrate cells because these have similar physical characteristics to bacterial ribosomes. The tissues for producing red blood corpuscles in vertebrates are therefore extremely sensitive to this drug.

Chloramphenicol has a wide range of effect on various kinds of bacteria. Bacterial growth will cease at a dose of 8 microgram/ml or lower. In general, chloramphenicol effectively suppresses the growth of anaerobic bacteria and most gram-negative bacteria. However, other bacteria may also be sensitive to it.

## Absorption, distribution and secretion

Tablets for oral administration contain chloramphenicol in free form or as "chloramphenicol palmetate" ester, which can react with water and lipase enzyme to form free chloramphenicol before absorption through the intestine. As non-soluble drug, chloramphenicol administered by injection must be in the form of soluble succinate ester

Chloramphenicol can distribute widely into various body tissues including the cerebrospinal fluid in nerve system, gall bladder and milk. It can be transferred from mother to child during pregnancy. Chloramphenicol is able to react with 50% of blood protein.

Chloramphenicol also stops the function of "cytochrome P450" enzyme in liver which usually eliminates this drug. The drug residue can therefore exist for a long period. Liver cells will convert chloramphenicol to soluble form by glucuronide formation. Therefore the concentration of chloramphenicol residue in blood depends on the ability of liver function in secretion of the drug through the urine.

## Toxic effect

Bone marrow is a target for the side effects of chloramphenicol. It can affect the production of blood corpuscles by reduction of blood cells pancytopenia or body response idiosyncrasy caused by composition change in blood. The mechanism for the toxic effect on bone marrow is not clear. Patients who have survived from the toxic effect on bone marrow may have high risk for leukemia. From case studies, the risk of pancytopenia is related to the amount of drug taken while idiosyncrasy mainly relates to the period of drug application.

Chloramphenicol also causes poor development of red blood cells which is determined by low level of red blood cells in

blood circulation. The effect of chloramphenicol on red blood cells varies depending on the amount of drug used. Chloramphenicol generally stops protein synthesis in mitochondria and reduces reticulocyte which causes a decrease in haemoglobin and an increase in the iron level in the blood.

These changes in the composition of the blood will happen if the level of drug in blood circulation is greater than 25 microgram/ml. This situation is usually found in patients who have continuously taken a high dose of the drug over a long period. It may be fatal. Patients that survive may be recovered if there is no application of this drug again.

### Drug administration

Though chloramphenicol is very efficient in wider bacterial treatment, it is suitable only for some diseases due to its adverse effects. It is mainly used for specific virulent cases and unavoidable situations. The potential toxic effects of chloramphenicol must be carefully weighed against the advantage in bacterial treatment in consideration of applying this drug. Chloramphenicol is recommended for treatments of typhoid caused by *Salmonella typhi* and meningitis caused by *Hemophilus influenzae*. However, penicillin is generally used for treatment of meningitis caused by *Neisseria meningitidis* or *Streptococcus pneumoniae*. If patients are allergic to penicillin, chloramphenicol may be applied instead. Chloramphenicol can be used for treatment of diseases caused by anaerobic bacteria and infections of the central nervous system.

### Drug resistance

Drug resistance to chloramphenicol is caused by genetic transfer through bacterial plasmids leading to the synthesis of acetyltransferase enzyme, which prevents the attachment of the drug to the 50S ribosome, thus reduces the effect of chloramphenicol. Drug resistance may also be caused by genetic changes in bacteria such as adaptation of cell wall to prevent drug absorption or adaptation of 50S ribosome structure to prevent attachment of drug.

### Conclusion

Solving the problem of application of chloramphenicol in shrimp farming is an initial task to realize the importance of using drug in aquaculture. The DOF is studying and seeking solutions including the standardization and registration of aquaculture drugs, strict application of drugs following scientific instruction, prevention and control of the potential impact of drugs on the environment and human hygiene, and identification of suitable drugs.

### References

- Reynard, A. M. 1992. Tetracyclines and Chloramphenicol, pp.856-860. In Smith, C. E. and Reynard, A. M., Textbook of Pharmacology. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Hardman, J. G., Gilman, A. G. and Limbird, L. E. 1996. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill, New York. 1,793 p.

## ปัญหาคลอแรมฟินิคอลกับการเลี้ยงกุ้งกุลาดำ

อมรชัย สมเจตน์เลิศเจริญ

Aquatic Medicine

E-mail : amornchs@fisheries.go.th

สถาบันวิจัยสุขภาพสัตว์น้ำ กรมประมง

สืบเนื่องจากการตรวจพบยาคลอแรมฟินิคอลตกค้างใน กุ้งกุลาดำที่ส่งไปยังตลาดยุโรปในเดือนกันยายน 2544 กรมประมง จึงได้ตั้ง คณะกรรมการเฉพาะกิจขึ้นมาเพื่อตรวจสอบ ติดตาม และแก้ปัญหา การใช้ยาคลอแรมฟินิคอล ทั้งนี้เพราะในยุโรปและ อเมริกา ยาคลอแรมฟินิคอลเป็นยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้กับสัตว์น้ำที่ใช้บริโภคเป็นอาหาร กรมประมงมีเป้าหมายที่จะควบคุมและกำจัดยา ชนิดนี้ออกจากการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ ในการรักษาโรคในกุ้งกุลาดำ การตรวจพบยาคลอแรมฟินิคอล ในกุ้งกุลาดำ แสดงว่ามีการใช้ยาชนิดนี้ในการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ ซึ่งจากการตรวจสอบพบว่า เกษตรกรผู้เลี้ยงกุ้งมีการใช้ยาชนิดนี้จริง หรือใช้ยาชนิดอื่นที่มีส่วนผสมของยาคลอแรมฟินิคอลโดยที่เกษตรกร ไม่ทราบตัวยาที่แท้จริง ที่เป็นส่วนประกอบของยาที่ใช้เพื่อรักษาโรคกุ้ง

สำหรับยาดังกล่าวนี้ กระทรวงสาธารณสุขมีคำสั่งที่ 578/2531 เรื่องเพิกถอนทะเบียนตำรับยาตามมติการประชุมของคณะกรรมการยา ครั้งที่ 8/2531 เมื่อวันที่ 1 กันยายน 2531 ให้เพิกถอนใบสำคัญการ ขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งมีคลอแรมฟินิคอลและอนุพันธ์ผสม อยู่ซึ่งนำมาใช้ในสัตว์ที่ใช้บริโภคทุกรูปแบบ ดังนั้นผู้เขียนขอเสนอ ข้อมูลพื้นฐานของยาชนิดนี้เพื่อเป็นประโยชน์ทางวิชาการตั้ง มีรายละเอียดต่อไปนี้

### คลอแรมฟินิคอล

เป็นยาปฏิชีวนะที่ได้จากการผลิตของ *Streptomyces venezuelae* ค้นพบในปี 1947 จากตัวอย่างของดินที่ได้จาก ประเทศเวเนซุเอล่า ออกฤทธิ์อย่างกว้างขวางต่อแบคทีเรีย ทั้งพวก แกรมบวกและแกรมลบ

### คุณสมบัติทางเคมี

คลอแรมฟินิคอลมีสูตร โครงสร้างทางเคมีที่ไม่ซับซ้อนมากนัก และสามารถสังเคราะห์ขึ้นมาได้ด้วยกระบวนการสังเคราะห์ทางเคมี เป็นสารที่ไม่มีสี และไม่ย่อยละลายในน้ำ

## กลไกในการออกฤทธิ์

คลอแรมฟิสิกอลจะแพร่กระจายเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรีย และ จะเข้าไปจับกับไรโบโซม 50S ของแบคทีเรีย ทำให้ไปขัดขวาง การจับกันระหว่างไรโบโซม 50S และ rRNA ปฏิกริยาระหว่างเอ็นไซม์ peptidyl transferase กับกรดอะมิโนจาก rRNA จึงไม่เกิดขึ้น เป็นผลทำให้ไม่มีการสังเคราะห์โปรตีน คลอแรมฟิสิกอลจึงจัด อยู่ในกลุ่มของยาที่ขัดขวางการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย

คลอแรมฟิสิกอลยังสามารถยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในไมโทคอนเดรียของเซลล์สัตว์ชั้นสูง เนื่องจากว่าไรโบโซม ในไมโทคอนเดรียของสัตว์ชั้นสูงมีลักษณะทางกายภาพใกล้เคียงกับไรโบโซมของแบคทีเรีย เซลล์ที่สร้างเม็ดเลือดแดงในสัตว์ชั้นสูง จะมีความไวต่อยาคลอแรมฟิสิกอลมากเป็นพิเศษ

## การทำงานของคลอแรมฟิสิกอล

คลอแรมฟิสิกอลเป็นยาที่ออกฤทธิ์อย่างกว้างขวางต่อจุลชีพชนิดต่าง ๆ จุลชีพที่มีความไวต่อยาชนิดนี้จะถูกยับยั้งการเจริญที่ระดับความเข้มข้น 8 :g/ml หรือต่ำกว่านี้ โดยปกติแล้ว คลอแรมฟิสิกอลเป็นยาที่ขัดขวางการเจริญเติบโตของจุลชีพ (เช่น แบคทีเรียที่ไม่ต้องการออกซิเจนในการเจริญเติบโตและแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่) แต่พบว่าคลอแรมฟิสิกอลสามารถฆ่าจุลชีพบางชนิดได้

การดูดซึม การแพร่กระจายของยา การเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกายและการขับถ่ายยาคลอแรมฟิสิกอล ในรูปของยาที่มีทั้งที่เป็นคลอแรมฟิสิกอลอิสระหรือในรูปของ ester คลอแรมฟิสิกอลพาลเมเตต (chloramphenicol palmetate) ซึ่งยาในรูปของ ester จะทำปฏิกิริยากับน้ำและเอ็นไซม์ lipase ได้เป็นตัวยาคลอแรมฟิสิกอลอิสระ และจะถูกดูดซึมในลำไส้ คลอแรมฟิสิกอลเป็นยาที่ไม่ค่อยละลายน้ำ ดังนั้นยาชนิดนี้ในรูปของยาคิดจึงต้องมีการเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ succinate ester ที่ละลายน้ำได้ คลอแรมฟิสิกอลแพร่กระจายได้ดีตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย และยังสามารถแพร่กระจายเข้าไปในของเหลว ในระบบประสาท (cerebrospinal fluid)

นอกจากนี้ยังพบในน้ำดี น้ำนมของแม่ และสามารถแพร่ผ่านเข้าสู่ลูกได้ในหญิงมีครรภ์ คลอแรมฟิสิกอลสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ประมาณ 50 %

นอกจากนี้คลอแรมฟิสิกอลจะไปยับยั้งระบบการทำงานของเอ็นไซม์ cytochrome P450 ที่อยู่ในตับ ทำให้คลอแรมฟิสิกอลคงอยู่ ได้นานในร่างกาย ดังนั้นจะทำหน้าที่เปลี่ยนคลอแรมฟิสิกอล ให้อยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้โดยขบวนการ glucuronide formation ดังนั้นความเข้มข้นของยาคลอแรมฟิสิกอล ในเลือดจึงขึ้น อยู่กับภาวะในการทำหน้าที่ของตับ ร่างกายจะขับถ่ายคลอแรมฟิสิกอล ออกทางปัสสาวะ

## ความเป็นพิษของยาคลอแรมฟิสิกอล

อวัยวะเป้าหมายที่มีความเสี่ยงต่อการใช้ยาคลอแรมฟิสิกอล คือ ไชกระดูกคลอแรมฟิสิกอลมีผลต่อระบบการผลิตเม็ดเลือด 2 ประการ คือ ทำให้จำนวนเซลล์หรือองค์ประกอบในเลือดลดลง (pancytopenia) และการตอบสนองของร่างกาย (idiosyncrasy) อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญในเลือด กลไกความเป็นพิษของคลอแรมฟิสิกอลต่อ ไชกระดูกยังไม่เป็นที่ชัดเจน ในรายของผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากผลกระทบบของคลอแรมฟิสิกอล ต่อการเปลี่ยนแปลงใน ไชกระดูกนั้นจะมีอัตราเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) จากผลการศึกษาพบว่า การลดลงของจำนวนเซลล์ที่ผลิตเม็ดเลือดใน ไชกระดูกขึ้นอยู่กับปริมาณของยาคลอแรมฟิสิกอลที่ใช้ ในขณะที่การตอบสนองของร่างกาย อันเนื่องมาจากการลดลงของจำนวนเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญในเลือด ไม่ได้ขึ้นอยู่กัปริมาณยาคลอแรมฟิสิกอลที่ใช้ แต่มีแนวโน้มว่าจะขึ้นอยู่กัระยะเวลาที่มีการใช้ยาคลอแรมฟิสิกอลติดต่อกันเป็นเวลานาน

นอกจากนี้คลอแรมฟิสิกอลยังมีผลต่อเม็ดเลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงมีการพัฒนาอย่างไม่สมบูรณ์ เป็นผลให้เม็ดเลือดแดงในกระแสเลือดต่ำกว่าปกติ ผลกระทบของ คลอแรมฟิสิกอลต่อเม็ดเลือดแดงจะแปรผันตามปริมาณของคลอแรมฟิสิกอลที่ใช้คลอแรมฟิสิกอล จะไปยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของไมโทคอนเดรีย ทำให้จำนวนของ reticulocyte ลดลง ตามด้วยการลดลงของปริมาณ hemoglobin

การเพิ่มขึ้นของปริมาณธาตุเหล็กในเลือด ภาวะการเปลี่ยนแปลง ดังกล่าวขององค์ประกอบต่าง ๆ ในเลือดจะเกิดขึ้นเมื่อมียาคลอแรมฟินิโคลอยู่ กระแสเลือดในปริมาณตั้งแต่ 25 :g/ml เป็นต้นไป มักจะพบในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาคลอแรมฟินิโคล ในปริมาณสูงและต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน ความเป็นพิษของยาคลอแรมฟินิโคล ในกรณีนี้อาจจะทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ สำหรับผู้ป่วยที่โรคชีวิตจะสามารถกลับไปสู่ภาวะปกติได้ถ้าหยุดการใช้ยา

### การใช้ยาคลอแรมฟินิโคล

คลอแรมฟินิโคลเป็นยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด แต่มีการนำไปใช้รักษาเพียงบางโรคเท่านั้น ทั้งนี้เนื่องจากผลข้างเคียงของยา ส่วนใหญ่จะใช้รักษาการติดเชื้อที่มีความรุนแรงเฉพาะและไม่มีทางเลือกที่ดีกว่า เช่น การดื้อยา หรือการแพ้ยาที่จำเป็นต้องใช้ในการรักษา ดังนั้นในการใช้ยาคลอแรมฟินิโคลมักจะมีการชั่งน้ำหนักระหว่างผลดีในการรักษา กับความเสี่ยงจากความเป็นพิษของคลอแรมฟินิโคลดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น

คลอแรมฟินิโคลยังใช้รักษาโรคไข้ไทฟอยด์ ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อ *Salmonella typhi* โรคเชื้อหุ้มสมองอักเสบที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *Hemophilus influenzae* สำหรับโรคเชื้อหุ้มสมองอักเสบที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *Neisseria meningitidis* หรือ *Streptococcus pneumoniae* ปกติแล้วจะทำการรักษาด้วยยาเพนิซิลิน แต่ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีการแพ้ยาในกลุ่มนี้ก็จะมีการใช้ยาคลอแรมฟินิโคลแทน

คลอแรมฟินิโคลยังสามารถใช้รักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อจากจุลชีพ ที่ไม่ต้องการออกซิเจน และยังใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง

### การดื้อยา

สาเหตุในการดื้อยาคลอแรมฟินิโคลเกิดจากการถ่ายทอดคุณสมบัติของการดื้อยาผ่านทาง plasmid มีการสร้างเอ็นไซม์ acetyltransferase ภายในเซลล์ของจุลชีพ ซึ่งจะไปยับยั้งการทำงานของยาคลอแรมฟินิโคล ทำให้คลอแรมฟินิโคลไม่สามารถที่จะจับกับไรโบโซม 50S ของแบคทีเรีย นอกจากนี้การดื้อยาคลอแรมฟินิโคลยังพบว่ายังสามารถเกิดขึ้นได้โดยขบวนการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของแบคทีเรีย โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อลดการดูดซึมของยาคลอแรมฟินิโคล เข้าสู่เซลล์ และยังมี การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของไรโบโซม 50S เพื่อไม่ให้คลอแรมฟินิโคลมาจับ

### บทส่งท้าย

การแก้ปัญหาเรื่องเกี่ยวกับยาคลอแรมฟินิโคล ในกึ่งกลางคำ เป็นเพียงบทเริ่มต้นที่ทำให้มีการตระหนักถึงความสำคัญของการใช้ยาในสัตว์น้ำ การมีมาตรฐานของยาสัตว์น้ำ การจดทะเบียนยา เพื่อรับรองให้ใช้ในสัตว์น้ำ การใช้ยาอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ การควบคุมและป้องกันปัญหาในเรื่องผลกระทบของการใช้ยาทั้งต่อสิ่งแวดล้อม และต่อสุขภาพของผู้บริโภคสัตว์น้ำ รวมถึงการกำหนดชนิดของยาที่อนุญาตให้ใช้กับสัตว์น้ำ ประเด็นต่างๆ เหล่านี้ได้เป็นเรื่องที่ทางกรมประมงกำลังเร่งดำเนินการเพื่อหาข้อสรุปและกำหนดแนวทางในการปฏิบัติต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

- Reynard, A. M. 1992. Tetracyclines and Chloramphenicol, pp.856-860. In Smith, C. E. and Reynard, A. M., Textbook of Pharmacology. W. B. Saunders Company, Philadelphia. Hardman, J. G., Gilman, A. G. and Limbird, L. E. 1996. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill, New York. 1793 p.