บทที่ 1

บทนำ

1.1 บทนำต้นเรื่อง

เป็นที่ทราบกันดีว่าประชากรของโลกเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทำให้ปริมาณความต้องการบริโภคโปรตีนและไขมันจากสัตว์น้ำมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นตามไปด้วย ในขณะที่ปริมาณสัตว์น้ำที่จับได้จากธรรมชาติโดยเฉพาะอย่างยิ่งสัตว์ทะเลมีแนวโน้มลดลง องค์การอาหารและยาของสหประชาชาติ (FAO) ประมาณการว่าในปี ค.ศ. 2010 ความต้องการบริโภคสัตว์น้ำของประชากรโลกมีปริมาณ 37.5 ล้านตัน และจะเพิ่มขึ้นเป็น 62.4 ล้านตันในปี ค.ศ. 2020 ด้วยเหตุนี้ การเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำจึงมีบทบาทสำคัญเพื่อเพิ่มผลิตให้สอดคล้องกับปริมาณความต้องการบริโภคของประชากร (Csavas, 1994)

ในปี ค.ศ. 1930 Motozaku Fujinaga แห่งมหาวิทยาลัยโตเกียวรายงานว่ากุ้งคุรุม่า (*Penaeus japonicus*) สามารถเพาะเลี้ยงตั้งแต่ระยะวางไข่จนถึงระยะวัยรุ่นซึ่งมีขนาดตามความต้องการของตลาดได้ จากนั้นจึงมีการพัฒนาเทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงกุ้งในระดับอุตสาหกรรมอีกหลายสายพันธุ์จนได้รับความสนใจจากเกษตรกรอย่างกว้างขวาง ในปี 1984 ผลผลิตกุ้งจากการเพาะเลี้ยงมีปริมาณสูงถึงร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับปริมาณรวมในตลาดโลก และ เพิ่มสูงขึ้นถึง 1.1 ล้านตัน หรือคิดเป็นร้อยละ 50 ในปี 1999 ซึ่งคิดเป็นมูลค่าประมาณ 47.5 ล้านเหรียญสหรัฐหรือเป็นร้อยละ 14 ของมูลค่าสัตว์น้ำทั้งหมด การเพาะเลี้ยงกุ้งทะเลส่วนใหญ่กระจายอยู่ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศ ไทย เวียดนาม อินโดนีเซีย ฟิลิปปินส์ ฯลฯ ทั้งนี้เนื่องจากความเหมาะสมของภูมิประเทศ ในปี 2001 FAO รายงานว่าภูมิภาคนี้ผลิตกุ้งเข้าสู่ตลาดโลกได้มากถึง 235,000-275,000 ตัน

ประเทศไทยนับว่ามีการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตกุ้งอย่างต่อเนื่องและรวดเร็วเมื่อเทียบกับประเทศอื่นๆในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยมีปริมาณการผลิตเพิ่มขึ้นจาก 991 ตัน ในปี 1972 เป็น 256,723 ตัน ในปี 1994 (Goss et al., 2000) นับจากปี 1990 ประเทศไทยเป็นผู้นำของโลกในการผลิตกุ้งออกสู่ตลาดโลกมาตลอด (Rosenberry, 1996; Kongkeo, 1997) การเลี้ยงกุ้งทะเลจึงเป็นอุตสาหกรรมเกษตรที่สำคัญของประเทศไทยเพราะนอกจากทำรายได้เข้าสู่ประเทศมากกว่า 100,000 ล้านบาทต่อปีแล้วยังเกี่ยวเนื่องกับอุตสาหกรรมอื่นอีกหลายประเภทเช่นอุตสาหกรรมผลิตอาหารสัตว์ อุตสาหกรรมผลิตอาหารทะเล เป็นต้น นอกจากนั้นยังทำให้เกิดการจ้างงานในภาค

ส่วนต่างๆอย่างกว้างขวาง ประเทศผู้นำเข้ากุ้งจากประเทศไทยที่สำคัญ ได้แก่ ญี่ปุ่น สหรัฐอเมริกา และ กลุ่มสหภาพยุโรป (Shang et al., 1999)

เป็นที่น่าสังเกตว่าที่ผ่านมากุ้งที่เลี้ยงเพื่อการส่งออกจากประเทศไทยมากกว่าร้อยละ 90 เป็นกุ้งกุลาดำ (*P. monodon*) (Rosenberry, 1998) อย่างไรก็ตามนับตั้งแต่ปี 2000 ผลผลิตลดลงอย่างรวดเร็วเนื่องจากการระบาดของเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดโรคตัวแดงจุดขาว (White Spot Syndrome Virus : WSSV) และ โรคหัวเหลือง (Yellow Head Virus : YHV) รวมทั้งเชื้อแบคทีเรีย เช่น *Vibrio* sp. ในช่วงเวลาเดียวกันนี้หลายประเทศในภูมิภาคเอเชียเช่น ประเทศจีน ฟิลิปปินส์ และไต้หวัน สามารถเลี้ยงกุ้งขาวแวนนาไมได้สำเร็จ เมื่อนำมาทดลองเลี้ยงในประเทศไทยพบว่าสามารถเลี้ยงที่ความหนาแน่นสูงได้ดีและให้ผลผลิตสูง ดังนั้นปัจจุบันเกษตรกรจึงเปลี่ยนมาเลี้ยงกุ้งชนิดนี้มากขึ้น ในปี 2003 ประเทศไทยสามารถผลิตกุ้งสายพันธุ์นี้สูงถึง 120,000 ตัน (Funge-Smith and Briggs, 2003) เนื่องจากกุ้งขาวเลี้ยงง่ายและมีอัตราการเจริญเติบโตสูงหลายประเทศจึงนิยมนำมาเลี้ยงเพื่อการส่งออกด้วยเช่น จีน ไต้หวัน อินโดนีเซีย เวียดนาม อินเดีย และมาเลเซีย ดังปริมาณผลผลิตที่แสดงในตารางที่ 1

Lightner และ Redman (1998) กล่าวว่าการตายของกุ้งแถบอินโดแปซิฟิค (IndoPacific) เอเชียตะวันออก (East Asia)และ อเมริกา ในบ่อเลี้ยงมักเริ่มต้นจากการติดเชื้อไวรัสในโรงเพาะฟักตั้งแต่ระยะวัยอ่อน (primary infection) เมื่อนำลูกกุ้งที่อ่อนแอเหล่านี้ไปเลี้ยงในบ่อดินทำให้ติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งปนเปื้อนอยู่ในน้ำทะเลได้ง่าย (secondary infection) เชื้อแบคทีเรียที่สร้างปัญหามากที่สุดอยู่ในกลุ่ม *Vibrio sp.* ปัญหาดังกล่าวนี้ไม่เพียงสร้างความเสียหายให้กับประเทศไทย (จรีพรและคณะ, 2547; Tonguthai, 1996) เท่านั้น แต่เกิดขึ้นในหลายประเทศคือ จีน (Xianle and Yapping, 2003) ไต้หวัน (Chiu et al., 1996) ญี่ปุ่น (Sano and Fukuda, 1987) อินโดนีเซีย (Supriyadi and Rukyani, 1996) ศรีลังกา (Wijegoonawardena and Siriwardena, 1996) ฟิลิปปินส์ (Cruz-Lacierda et al., 1996) อินเดีย (Pathak et al., 1996) จึงมีความพยายามควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อดังกล่าวหลายวิธีเช่น การจัดการคุณภาพน้ำด้วยกระบวนการทางเคมี ฟิสิกส์ และ ชีวภาพ การกระตุ้นให้กุ้งเร่งสร้างภูมิคุ้มกันด้วยสารเคมี รวมทั้งการใช้ยาปฏิชีวนะ (Schnieszko, 1974)

การใช้ยาปฏิชีวนะเป็นวิธีหนึ่งที่เกษตรกรนิยมนำมาใช้แก้ปัญหาการติดเชื้อของกุ้ง เพราะสามารถดำเนินการในทางปฏิบัติได้ง่ายและให้ผลเป็นที่น่าพอใจในระยะสั้น ในทางปฏิบัติมักดำเนินการโดยนำมาคลุกกับอาหารอัดเม็ดแล้วหว่านให้กุ้งกิน อย่างไรก็ตามการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อแก้ปัญหาการติดเชื้อของกุ้งด้วยวิธีการที่ไม่เหมาะสมอาจจะเกิดปัญหาอื่นตามมาอีกหลายด้านเช่น อาจทำให้ผู้บริโภคดื้อยาเพราะได้รับสารตกค้างในเนื้อเยื่อของกุ้ง นอกจากนั้นยาที่ละลายอยู่ในน้ำหรือดินจากบ่อเลี้ยงอาจแพร่กระจายออกสู่ภายนอกและส่งผลกระทบต่อระบบนิเวศโดยรวม

ยาปฏิชีวนะหลากหลายชนิดที่ถูกนำมาใช้ทั้งเพื่อการป้องกันและรักษาเช่น ไนโตรฟูแรน (nitrofurans) ฟูราโซลิโดน (furazolidone) คลอแรมฟีนิคอล (chloramphenical) ออกโซลินิคแอซิด (oxolinic acid) นอร์ฟลอคซาซิน (norfloxacin) นาลิดิซิคแอซิด (nalidixic acid) เอ็นโรฟลอคซาซิน (enrofloxacin) ซาราฟลอคซาซิน (sarafloxacin) ซัลฟานาไมด์ (sulfanamides) ไตรเมทโทพริม (trimetoprim) และออกซีเตตราซัยคลิน (oxytetracycline)(Gräslund and Bengtsson, 2001; Holmström et al., 2001)

ตารางที่ 1 ผลผลิตกุ้งทั้งหมดและปริมาณกุ้งขาวแวนนาไมทั้งหมดในทวีปเอเชีย

ประเทศ	*ปริมาณผลผลิตกุ้งทั้งหมดในปี 2002 (ตัน)*	*ปริมาณผลผลิตกุ้งทั้งหมดในปี 2003 (ตัน)*	*ปริมาณผลผลิตกุ้งขาวแวนนาไม ปี 2002 (ตัน)*	*ปริมาณผลผลิตกุ้งขาวแวนนาไม ปี 2003 (ตัน)*	*เปอร์เซ็นต์ปริมาณผลผลิตกุ้งขาวแวนนาไม ปี 2002*	**เปอร์เซ็นต์ปริมาณผลผลิตกุ้งขาวแวนนาไม ปี 2003**
จีน	415,000	420,000	272,980	300,000	66	71
ไต้หวัน	18,378	19,000	7,667	8,000	42	42
ไทย	260,000	300,000	10,000	120,000	4	40
เวียดนาม	180,000	205,000	10,000	30,000	6	15
ฟิลิปปินส์	36,000	38,000	3,425	5,000	10	13
อินโดนีเซีย	100,000	130,000	10,000	30,000	10	23
มาเลเซีย	23,200	27,000	1,200	3,600	5	13
อินเดีย	145,000	150,000	350	1,000	0	1
ศรีลังกา	3,368	3,400	0	0	0	0
Pacific Islands	2,200	2,200	0	0	0	0
รวม	1,183,146	1,294,600	315,622	497,600	27	38

ที่มา: Funge-Smith และ Briggs (2003)

ออกซีเตตราซัยคลิน (oxytetracycline) เป็นยาปฏิชีวนะชนิดหนึ่งที่เกษตรกรในหลายประเทศนิยมนำมาใช้แก้ปัญหาการติดเชื้อของกุ้งเพราะมีประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้กว้าง ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ (Reed et al., 2004) และเป็นยาที่องค์การอาหารและยาญี่ปุ่นและ

สหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้รักษาโรคในกุ้งได้ (Sano and Fukada, 1987;Reed et al., 2004) วัตถุประสงค์การใช้ยานอกจากเพื่อรักษาโรคแล้วยังใช้เพื่อป้องกันโรค เกษตรกรบางส่วนใช้เพื่อเร่งการเจริญเติบโตของกุ้ง โดยไม่มีมาตรฐานหรือเกณฑ์ใดๆมากำหนดการใช้ ทำให้ยาตกค้างในกุ้งที่จับขาย

จากปริมาณยาที่ตกค้างมากจนเกินกว่าระดับที่ประเทศผู้นำเข้าจะรับได้ พ.ศ. 2533 ประเทศญี่ปุ่นระงับการรับซื้อกุ้งกุลาดำจากประเทศไทย เพราะพบออกซีเตตราซัยคลิน ตกค้างในเนื้อกุ้งเกิน 0.08 ส่วนในล้านส่วน (พรเลิศและชลอ, 2534) ส่งผลต่อความเชื่อมั่นต่อผลิตภัณฑ์กุ้งกุลาดำจากประเทศไทยเป็นอย่างมาก

แม้ว่าในปี 2545 รัฐบาลไทยออกพระราชบัญญัติควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในการเพาะเลี้ยงกุ้งทะเลอย่างเข้มงวด (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2545) แต่คงไม่อาจปฏิเสธได้ว่ายาปฏิชีวนะยังคงมีบทบาทสำคัญในการเพาะเลี้ยง ดังนั้นความเข้าใจกลไกและอัตราการเปลี่ยนแปลงในอวัยวะสำคัญของกุ้งหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะเช่น อัตราการดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนรูป และ การกำจัด จึงเป็นพื้นฐานสำคัญในกระบวนการจัดการเพื่อทำให้ผลผลิตกุ้งทะเลมีความปลอดภัย ลดการตกค้าง ตลอดจนปรับปริมาณของยาให้เหมาะสม ซึ่งนำไปสู่การลดต้นทุนการผลิต

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์มี 2 วิธีที่มักศึกษาคือการศึกษาโดยการให้ยาใน hemolymph โดยตรง วัตถุประสงค์หลักคือเพื่อทำความเข้าใจการกระจายยาจาก hemolymph ไปสู่ส่วนต่างๆ โดยเชื่อว่าเลือดคือตัวกลางของการไหลเวียนของยาไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย และการให้ยาโดยการกินเพื่อศึกษาการดูดซึมของยาเข้ากระแสเลือด การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะในกุ้งทะเลจึงควรจะทำการศึกษาทั้ง 2 วิธีควบคู่กันไป เพื่อนำข้อมูลไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุด แต่ในการศึกษายังมีข้อจำกัดอยู่มากและข้อจำกัดที่สำคัญคือกระบวนการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ปริมาณน้อยนั้นทำได้ยาก แต่อย่างไรก็ดีจำเป็นอย่างยิ่งที่ประเทศไทยต้องมีข้อมูลมาใช้เป็นแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะในกุ้งทะเล

วิทยานิพนธ์นี้ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์และชีวประโยชน์ของออกซีเตตราซัยคลิน ในกุ้งขาวแวนนาไม เพื่อนำข้อมูลไปเป็นแนวทางในการใช้ยาชนิดนี้ในกุ้งขาวแวนนาไม เพื่อแก้ปัญหาการตกค้างของยาในกุ้ง อีกทั้งเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมในการตรวจวัดปริมาณออกซีเตตราซัยคลินใน hemolymph,

digestive gland, กล้ามเนื้อ และอาหาร ของกุ้งขาวแวนนาไมโดยเทคนิค HPLC

1.2.2 ศึกษาวิธีการสกัดออกซีเตตราซัยคลินจาก hemolymph, digestive gland, กล้ามเนื้อและอาหารของกุ้งขาวแวนนาไม

1.2.3 เพื่อ validation วิธีการสกัดออกซีเตตราซัยคลินจาก hemolymph, digestive gland, กล้ามเนื้อ และอาหารกุ้งขาวแวนนาไม

1.2.4 ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาออกซีเตตราซัยคลินโดยการฉีดเข้าแอ่งเลือดโดยตรงและการป้อนยาผสมอาหารให้กิน

1.2.5 ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาออกซีเตตราซัยคลิน ใน hemolymph, digestive gland และกล้ามเนื้อ หลังยาเข้า hemolymph โดยการฉีดเข้าแอ่งเลือด

1.4.6 สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของการไหลเวียนยาในตัวกุ้งหลังจากฉีดเข้าแอ่งเลือดโดยตรงและการป้อนยาผสมอาหารให้กิน

1.2.7 ศึกษาการจับตัวของยากับโปรตีนในเลือด