

# เภสัชจุณศาสตร์ การกระจายตัว และการกำจัดยา ออกซีเตตราไซคลินในปลาหม้อไทย (*Anabas testudineus*)

## Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Elimination of Oxytetracycline in Climbing Perch (*Anabas testudineus*)

นพดล ศุกรากัญจน์\*, สุภava คิริรัตนิกม, กฤษณะ เรืองคล้าย  
และพันธุ์สิทธิ์ โชคสวัสดิกร

หน่วยวิจัยเทคโนโลยีชีวภาพการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ  
วิทยาเขตพัทลุง อำเภอป่าಪะยอม จังหวัดพัทลุง 93110

Noppadon Sukrakanchana\*, Suphada Kiriratnikom, Kritsana Ruangklaii  
and Puntasit Chokwasdikorn

Aquaculture Biotechnology Research Unit, Faculty of Science, Thaksin University,  
Pattalung Campus, Papayom, Pattalung 93110

### บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจุณศาสตร์ การกระจายตัว และการกำจัดยา oxytetracycline (OTC) ในปลาหม้อไทย หลังจากการให้ยาแบบครั้งเดียว โดยฉีดเข้าช่องท้องที่ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว แล้วสูบเง็บเลือด เนื้อเยื่อตับ ไต และกล้ามเนื้อปลา จำนวน 5 ตัว ที่เวลาต่าง ๆ หลังจากปลาได้รับยา นำไปตรวจวัดความเข้มข้นของ OTC ด้วยเทคนิค high-performance liquid chromatography (HPLC) และวิเคราะห์ค่าปัจจัยเภสัชจุณศาสตร์ พบร่วรดับความเข้มข้นสูงสุดของ OTC ในน้ำเลือด (C<sub>max</sub>) ของปลาหม้อไทยเท่ากับ 12.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ที่เวลาสูงสุดของค่า C<sub>max</sub> เท่ากับ 1 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา ปลาหม้อไทยมีค่ารึ่งชีวิตของกำจัดยา (T<sub>1/2</sub>) อยู่ที่ 44.35 ชั่วโมง พืนที่ได้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) เท่ากับ 1042.75 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร และค่าการชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (Cl<sub>b</sub>) อยู่ที่ 0.0480 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งชี้ให้เห็นว่าปลาหม้อไทยมีอัตราการกำจัดยา OTC อยู่ในระดับสูง โดยพบตับเป็นเนื้อเยื่อที่มี OTC ในระดับความเข้มข้นสูงสุดทุกจุดเวลาที่เก็บตัวอย่าง รองลงมาเป็นไต และกล้ามเนื้อ ตามลำดับ และผลจากการศึกษาชี้พบว่า ความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของปลาหม้อไทยมีค่าสูงกว่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาใน การยับยั้งเชื้อ (MIC) จึงสรุปได้ว่าการให้ยา OTC ที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เป็นระดับที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการใช้ควบคุมโรคติดเชื้อแบบที่เรียกในปลาหม้อไทย

คำสำคัญ : เภสัชจุณศาสตร์; ออกซีเตตราไซคลิน; ปลาหม้อไทย

## Abstract

Pharmacokinetics, tissue distribution and elimination of oxytetracycline (OTC) with a single dose of 50 mg/kg body weight after intraperitoneal (IP) injection in climbing perch (*Anabas testudineus*) weighing about 50 g was conducted. Blood samples, liver, kidney and muscular tissues from 5 fish were sampled at different time interval after drug administration. OTC concentration in plasma and tissues was determined using high-performance liquid chromatography (HPLC) and analyzed using a non-compartmental pharmacokinetic model. The results showed that maximum plasma concentration (Cmax) of climbing perch was 12.25 mg/L and the time to peak concentration (Tmax) was 1 h after OTC administration. According to non-compartment pharmacokinetic model, elimination half-life (T<sub>1/2</sub>) of climbing perch was 44.35 h. Area under the curve (AUC) of climbing perch was 1042.75 mg.hr/L with the total body clearance (Cl<sub>b</sub>) of 0.0480 L/hr/kg. It was found that administration of OTC to climbing perch performed higher rate of OTC elimination. Moreover, liver levels indicated higher OTC values than respective kidney and muscle levels at all-time points. OTC concentrations in both plasma and tissues remained above the effective treatment concentrations, which can be concluded by comparison with minimal inhibitory concentrations (MICs) as listed in literature, thus OTC with concentration of 50 mg/kg body weight can be considered as an appropriate treatment for common bacterial infections in climbing perch farming.

**Keywords:** pharmacokinetics; oxytetracycline; climbing perch

## 1. บทนำ

ปลาหม้อไทย (climbing perch, *Anabas testudineus*) เป็นพื้นธุรกิจปลาน้ำจืดพื้นเมืองของไทยที่พบมีการแพร่กระจายในทุกภูมิภาคของประเทศไทย เป็นปลาที่มีรากติดตื้น และเป็นที่นิยมของผู้บริโภค เนื่องจากปลาหม้อไทยเป็นปลาที่เลี้ยงง่าย ทนทานต่อสภาพแวดล้อมได้ดี ประกอบกับผลผลิตของปลาหม้อไทยจากแหล่งน้ำธรรมชาติมีแนวโน้มลดลงตามลำดับ เกษตรกรจึงหันมาเพาะเลี้ยงปลาหม้อไทยมากขึ้น การเลี้ยงปลาหม้อไทยแบบหนาแน่นส่งผลต่อความเครียด ของปลา และอุบัติการณ์ของโรค มีรายงานการเกิดโรคติดเชื้อหลายชนิดในฟาร์มปลาหม้อไทย อาทิ tail and

fin rot disease ที่มีสาเหตุจากแบคทีเรีย *Flavobacterium columnare* [1] และโรค epizootic ulcerative syndrome (EUS) ที่มีสาเหตุจาก *Aphanomyces invadans* [2] และเกษตรกรส่วนใหญ่มักใช้สารปฏิชีวนะเป็นแนวทางในการควบคุมโรค โดยเฉพาะยา oxytetracycline (OTC) ซึ่งเป็นสารประกอบธรรมชาติในกลุ่ม tetracycline ผลิตโดยรา *Streptomyces rimosus* โดยมีฤทธิ์เป็นสารปฏิชีวนะที่ไปขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์โปรตีน บริเวณ 30S ribosome ของแบคทีเรียทั้งแกรมลบ และแกรมบวก OTC เป็นสารปฏิชีวนะชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหราชอาณาจักร (USFDA) อนุญาตให้ใช้ในการควบคุม

โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียนในสัตว์น้ำที่เป็นอาหารได้อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูลการศึกษา ประสิทธิภาพของยาและการตัดค้างของยา OTC ในสัตว์น้ำในประเทศไทย ทั้งที่มีการใช้สารปฏิชีวนะกันอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะในระบบการเพาะเลี้ยงแบบหนาแน่น

การศึกษารังนั่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา OTC การกระจายตัวในเนื้อเยื่อ และการกำจัดยาในปลาหม่อนไทย หลังจากการให้ยาแบบครั้งเดียว (single-dose administration) ผ่านการฉีดเข้าห้องห้อง ภายใต้สภาพการเลี้ยงที่อุณหภูมิปกติ โดยการตรวจด้วยความเข้มข้นของ OTC ที่ปราบภูมิในเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์ด้วย high-performance liquid chromatography (HPLC) ซึ่งผลจากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญในการประยุกต์ใช้ยา OTC ในปลาหม่อนไทยเพื่อประสิทธิภาพสูงสุดในการควบคุมโรคและป้องกันต่อผู้บริโภค

## 2. อุปกรณ์และวิธีการ

### 2.1 สัตว์ทดลองและการให้สารปฏิชีวนะ oxytetracycline

นำปลาหม่อนไทย (*Anabas testudineus*) จากฟาร์มเพาะเลี้ยงในจังหวัดพัทลุง น้ำหนักตัวประมาณ 20 กรัม จำนวน 100 ตัว มาเลี้ยงที่อุณหภูมิปกติในป้อซีเมนต์ของอาคารปฏิบัติการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ มหาวิทยาลัยทักษิณ วิทยาเขตพัทลุง ให้อาหารเม็ดสำเร็จรูปสำหรับปลา金线 เนื้อทุกวัน วันละ 2 ครั้ง จน plasma น้ำหนักตัวเฉลี่ยก่อนเริ่มการวิจัยประมาณ 50 กรัม นำมาฉีดสารละลาย oxytetracycline hydrochloride (OTC) (Sigma) ในน้ำเกลือ 0.85 % เข้าบริเวณห้องห้องที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว

### 2.2 การเก็บเลือดและตัวอย่างเนื้อเยื่อ

ศึกษาประสิทธิภาพและกระบวนการกระจายตัวของ OTC โดยให้ยาครั้งเดียวผ่านการฉีดเข้าห้องห้อง หลังจากที่ปลูกได้รับยาแล้ว สุ่มเก็บเลือดปลา จำนวน 5 ตัว ที่เวลา 15 นาที, 30 นาที, 1, 4, 10, 24, 72, 120 และ 168 ชั่วโมง หลังจากปลูกได้รับยา โดยคัดเลือดปลาปริมาตร 2 มิลลิลิตร จากเส้นเลือดบริเวณโคนหาง นำเลือดไปหมุนเหวี่ยงเพื่อแยกส่วนของน้ำเลือด เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส และสุ่มเก็บเนื้อเยื่อตับไต และกล้ามเนื้อหางลำตัวปริมาณ 5 กรัม จากปลาจำนวน 5 ตัว ที่เวลา 24, 72, 120, 168, 216 และ 360 ชั่วโมง หลังจากปลูกได้รับยา เก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อด้วยเทคนิค HPLC

### 2.3 การสกัด OTC จากตัวอย่างเนื้อเยื่อและน้ำเลือด

วิเคราะห์ OTC ในตัวอย่างเนื้อเยื่อด้วยประยุกต์วิธีการของ Ueno และคณะ [3] โดยนำเนื้อเยื่อตัวอย่างน้ำหนักประมาณ 5 กรัม มาบดให้ละเอียดในสารละลายตัวสกัด [0.1 M Na<sub>2</sub>EDTA ใน McIlvaine buffer (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, citric acid, pH 4) ปริมาตร 20 มิลลิลิตร นำไปปั่นตกรอก แยกสารละลายส่วนไม่สามารถผ่านกระดาษกรอง เติมสารละลายตัวสกัดลงในหลอดเดิมที่มีเนื้อเยื่อตกรอกก่อนอยู่ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ลงใน นำไปหมุนเหวี่ยงเพื่อตกรอก กรองผ่านกระดาษกรอง นำไปรวมกับส่วนที่กรองได้ครั้งแรก การสกัด OTC จากตัวอย่างที่เป็นน้ำเลือด จะใช้น้ำเลือดปริมาตร 1 มิลลิลิตร ผสมกับสารละลายตัวสกัด 20 มิลลิลิตร และกรองผ่านกระดาษกรอง

กระตัน Sep-Pak C18 cartridge column โดยการผ่านคอลัมน์ด้วยเมทานอล ปริมาตร 10 มิลลิลิตร และตามด้วย Milli-Q water ปริมาตร

10 มิลลิลิตร จากนั้นนำส่วนของตัวอย่างที่กรองได้บรรจุผ่านลงในคอลัมน์ Sep-Pak C18 ตามด้วยการบรรจุ Milli-Q water ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ผ่านคอลัมน์อีกครั้ง หลังจากนั้นขัดอาทាកะปริมาตรประมาณ 5 มิลลิลิตร ผ่านคอลัมน์เร็ว ๆ แล้วชี้ล้าง (elute) ยาที่ถูกดูดซึบอยู่ภายในคอลัมน์ด้วย elution buffer [สารละลายน้ำมันกล แลสารละลายน้ำ oxalic acid ใน 0.1 % Triethylamine (TEA) pH 4.5 ในอัตราส่วน 7:3] ปริมาตร 5 มิลลิลิตร เก็บสารละลายน้ำที่ไหลผ่านคอลัมน์ออกมาให้ครบ 5 มิลลิลิตร บรรจุเข้าหลอดฉีดยา และกรองโดยการฉีดผ่าน hyperclean (0.45 ไมครอน) ก่อนนำไปฉีดเข้าเครื่อง HPLC

#### 2.4 การวัดความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อด้วยเทคนิค HPLC

วิเคราะห์ความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อตัวอย่างที่สกัดได้โดยใช้เทคนิค reverse phase high-performance liquid chromatography ที่ความยาวคลื่น 355 นาโนเมตร ด้วยเครื่อง Agilent 1100 series HPLC และ Symmetry Sep-Pak C18 cartridge column (3.9 x 150 mm, 5 micron) (Waters Associate, Milford, USA), Flow rate: 1 ml/min, Mobile phase: Acetonitrile : 0.01 M Oxalic acid ใน TEA pH 4.5 (17:83)

#### 2.5 การวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ การกระจายตัวในเนื้อเยื่อ และการกำจัดยา

ผลที่ได้จากการวิเคราะห์ปริมาณ OTC ในน้ำเลือดหลังจากการให้ยาครั้งเดียว นำมาคำนวณค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งประกอบด้วยปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

AUC = พื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve) ระหว่างความเข้มข้นของยาในน้ำเลือดและเวลา มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร

AUMC = พื้นที่ใต้กราฟ plasma concentration-time versus time (area under the moment curve) มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมชั่วโมง<sup>2</sup> ต่อลิตร

Cmax = ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสม่า มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อลิตร

Tmax = เวลาสูงสุดของค่า Cmax มีหน่วยเป็นชั่วโมง

MRT = เวลาที่ 63.2 % ของยาที่ให้ถูกกำจัดออกจากร่างกาย (mean residence time) มีหน่วยเป็นชั่วโมง โดยที่  $MRT = AUMC/AUC$

Vd = ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) มีหน่วยเป็นลิตรต่อ กิโลกรัม โดยที่  $Vd = (Dose \times AUC)/AUC^2$

Clb = การชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (total body clearance) มีหน่วยเป็นลิตรต่อชั่วโมงต่อ กิโลกรัม โดยที่  $Clb = Dose/AUC$

T1/2 = ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา มีหน่วยเป็นชั่วโมง โดยที่  $T1/2 = 0.693 \times MRT$

นำข้อมูลความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อตับ ไต และกล้ามเนื้อของปลาหม่อนไทยมาวิเคราะห์การกระจายตัวในเนื้อเยื่อและการกำจัดยา (tissue distribution and elimination)

### 3. ผลการวิจัย

#### 3.1 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของ OTC

จากการให้ยา OTC ที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ของน้ำหนักตัวปลา โดยการฉีดเข้าช่องท้องในปลาหม่อนไทย แล้วเก็บเลือดที่เวลาต่าง ๆ นำไปวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาในน้ำเลือดด้วยเทคนิค HPLC ได้ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 1 โดยพบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำเลือด

(Cmax) ของปลาหม้อไทยเท่ากับ 12.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา หลังจากนั้นความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดจะ ค่อยๆ ลดลง และอยู่ในระดับต่ำสุด (1.80 มิลลิกรัมต่อลิตร) ที่เวลา 168 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดของปลาหม้อไทยที่เวลาต่างๆ หลังได้รับยาครั้งเดียว โดยการฉีดเข้าช่องท้องที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ของน้ำหนักตัว

เวลา	ความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือด (μg/ml)
15 นาที	8.70
30 นาที	9.85
1 ชั่วโมง	12.25
4 ชั่วโมง	10.85
10 ชั่วโมง	10.55
24 ชั่วโมง	7.55
72 ชั่วโมง	8.05
120 ชั่วโมง	4.30
168 ชั่วโมง	1.80

ค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ของปลาหม้อไทยแสดงไว้ในตารางที่ 2 โดยพบว่าปลาหม้อไทยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (T1/2) อยู่ที่ 44.35 ชั่วโมง พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) เท่ากับ 1042.75 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ค่าการชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (Clb) อยู่ที่ 0.0480 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และปลาหม้อไทยมีปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd) เท่ากับ 3.07 ลิตรต่อกิโลกรัม

ตารางที่ 2 ค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) ของปลาหม้อไทย

Pharmacokinetic parameters	ค่าเฉลี่ย	หน่วย
T1/2	44.35	hr
Cmax	12.25	mg/L
Tmax	1	hr
AUC	1042.75	mg.hr/L
AUMC	66732.275	mg.hr <sup>2</sup> /L
MRT	64.00	hr
Vd	3.07	L/kg
Clb	0.0480	L/hr/kg

### 3.2 การกระจายตัวในเนื้อเยื่อและการกำจัดยา (tissue distribution and elimination)

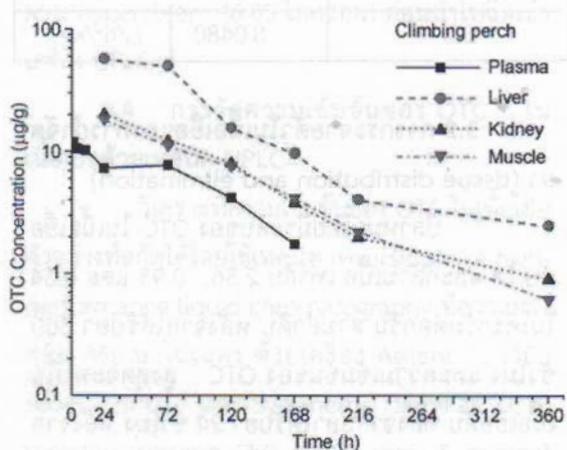
ปลาหม้อไทยมีระดับของ OTC ในเนื้อเยื่อตับ ไต และกล้ามเนื้อ เท่ากับ 2.56, 0.93 และ 0.64 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ หลังจากได้รับยา 360 ชั่วโมง และความเข้มข้นของ OTC สูงสุดจะพบในเนื้อเยื่อตับ หลังจากปลาได้รับยา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อไต และกล้ามเนื้อ จะลดลงตามลำดับ (ตารางที่ 3) ความสัมพันธ์ระหว่างเวลาและความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อต่างๆ แสดงไว้ในรูปที่ 1

### 4. วิจารณ์

ผลจากการวิจัยชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของยา OTC ในน้ำเลือดของปลาหม้อไทยมีการลดลงอย่างรวดเร็ว จากความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำเลือด (Cmax) ที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา ลดลงจนถึงระดับต่ำสุดที่เวลา 168 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา ทั้งนี้เนื่องจากมีการกระจายตัวของยาไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ อย่างรวดเร็ว และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อยื่อยของปลาหม้อไทยที่เวลาต่าง ๆ

เวลา (ชั่วโมง)	ความเข้มข้นของ OTC ( $\mu\text{g/g}$ )		
	ตับ	ไต	กล้ามเนื้อ
24	59.48	20.71	19.06
72	52.02	12.44	11.70
120	16.12	8.27	7.93
168	10.08	3.92	4.32
216	4.19	2.04	2.27
360	2.56	0.93	0.64



รูปที่ 1 กราฟ semi-log ของระดับความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือด ตับ (liver) ไต (kidney) และกล้ามเนื้อ (muscle) ของปลาหม้อไทย (climbing perch) ที่เวลาต่าง ๆ

(T<sub>1/2</sub>) ของปลาหม้อไทย อุyuที่ 44.35 ชั่วโมง โดยค่าครึ่งชีวิตเป็นดัชนีบ่งชี้อัตราการกำจัดยาซึ่งจะสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อยื่อยตับ ไต และกล้ามเนื้อของปลาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับยาอย่างไรก็ตาม พบร่วมค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ของปลาจะแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของปลาและสภาพแวดล้อม มีรายงานยืนยันว่าอุณหภูมิของน้ำจะ

เป็นปัจจัยสำคัญซึ่งมีผลต่อการกำจัดยา OTC ปลาที่เลี้ยงที่อุณหภูมิต่ำจะมีอัตราการกำจัดยาที่ช้ากว่าปลาที่เลี้ยงที่อุณหภูมิสูง ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการที่ปลาจะผลิตน้ำดีและปัสสาวะได้น้อยที่อุณหภูมิต่ำ [4,5]

ค่าการชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (total body clearance, Clb) หมายถึงปริมาตรของยาทั้งหมดในร่างกายซึ่งถูกกำจัดต่อหน่วยเวลา หรือปริมาตรของเลือดที่ถูกทำให้ปราศจากยาต่อหน่วยเวลา เป็นดัชนีเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญที่ใช้ในการวิเคราะห์การกำจัดยา ในการวิจัยนี้พบว่าปลาหม้อไทยมีอัตราการกำจัด OTC ในระดับที่ค่อนข้างสูง (48 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) เมื่อเปรียบเทียบกับปลาชนิดอื่น ๆ ที่ได้รับ OTC เช่น ปลา rainbow trout มีอัตราการกำจัดยาที่ได้รับ OTC ที่ต่ำกว่า OTC ที่ระดับ 50 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยการผสานยาในอาหาร มีอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 2.98 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม [6] ปลา rainbow trout มีอัตราการกำจัดยา 6.43 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม [7] และปลา Arctic charr 6.54 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม [8] อัตราการกำจัดยาจะแตกต่างกันไปในปลาแต่ละชนิด นอกจากนี้พบว่าอัตราการกำจัดยาขึ้นอยู่กับชนิดของสารปฏิชีวนะ ซึ่งทางในการได้รับยาของปลา (route of administration) และสภาพแวดล้อม เช่น อุณหภูมิ หรือระดับความเค็มของน้ำ อีกด้วย ทั้งนี้เนื่องจากอวัยวะที่ทำหน้าที่ในการกำจัดยาแต่ละชนิดออกนอกร่างกายของปลาแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพแตกต่างกัน และสัมพันธ์กับอัตราการไหลเวียนของยาจากตับไปยังน้ำดี เข้าสู่ลำไส้เล็ก ก่อนที่จะถูกดูดซึมด้วย enterocyte และกลับเข้าสู่ตับอีกครั้ง (enterohepatic recycling) [8] Martinsen and Horsberg [9] รายงานว่าปลา Atlantic salmon ที่ได้รับยา oxolinic acid ผ่านการฉีดเข้าเส้นเลือด (intravenous administration) จะมีค่าการชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (CLT) ที่ 280 มิลลิลิตรต่อ

ชั่วโมงต่อ กิโลกรัม ซึ่งสูงกว่าปลาที่ได้รับยาในกลุ่ม quinolones อีก ๆ อีกสามชนิด หรือจากการศึกษาในปลา Arctic charr พบว่าปลาที่ได้รับยา OTC ผ่านการฉีดเข้าเส้นเลือด จะมีอัตราการกำจัดยาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาผ่านการกิน (per os) [8]

ค่าการชำระยาหักหมดของนอร์ฟล็อกซินจะสัมพันธ์โดยตรงกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาออกจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ (clearance time) ค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาจำนวนได้จาก Clb/Vss ปลาไหลที่ได้รับยา OTC มีค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาเท่ากับ 6.6 ชั่วโมง [6] ปลา rainbow trout จากการศึกษาของ Bjorklund and Bylund [10] มีค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาของ OTC 13.8 ชั่วโมง หรือปลา yellow tail จากการศึกษาของ Ueno และคณะ [11] มีค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาของ OTC 30.8 ชั่วโมง และพบว่า การกำจัด OTC ออกจากร่างกายของปลาต้องใช้เวลานานกว่าของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม [12] การที่ปลาต้องใช้เวลาค่อนข้างนานในการกำจัด OTC เนื่องจากกระบวนการแพร่ของยาบริเวณกลุ่มเส้นโลหิตฝอยที่ได้ (glomerulus) และเห็นอกปลาเป็นการแพร่แบบไม่ใช้พลังงาน (passive diffusion) ในขณะที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีการแพร่แบบใช้พลังงาน (active diffusion) [13] นอกจากนี้ยังพบว่าการกรองบริเวณกลุ่มเส้นโลหิตฝอยที่ได้ในปลาหน้าจีดมีอัตราที่ค่อนข้างต่ำด้วย [14]

การวิจัยครั้งนี้พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของ OTC ในปลาหมกไทยจะพบในเนื้อเยื่อตับหลังจากปลาได้รับยา 24 ชั่วโมง จากนั้นความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อตับและกล้ามเนื้อจะลดลงตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าเนื้อเยื่อตับจะเป็นเนื้อเยื่อส่วนแรก ๆ ที่ทำหน้าที่ในการกำจัด OTC ของปลาหมกไทย อย่างไรก็ตาม การกำจัดยาจะแตกต่างกันไปตามชนิดยาและชนิดของปลา เช่น การวิจัยเภสัชจனศาสตร์ของยา

norfloxacin ในปลา Japanese sea perch และปลา black sea bream พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาตัวได้จากเนื้อเยื่อตับ และค่อย ๆ ลดลงตามลำดับจากตับกล้ามเนื้อ และเลือด [15] หรือในปลา olive flounder ความเข้มข้นของยา norfloxacin สูงสุดไปต่ำสุดในเนื้อเยื่อตับ เลือด เหงือก กล้ามเนื้อ และตับตามลำดับ [16] หรือการให้ยา OTC ในปลา Japanese sea perch และปลา black sea bream พบว่าความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อของปลา black sea bream จะสูงกว่าในเนื้อเยื่อของปลา Japanese sea perch [17]

พื้นที่ได้กราฟ (AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยา OTC ในน้ำเลือดกับเวลาของปลาหมกไทยมีค่า 1042.75 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ซึ่งโดยทั่วไป AUC จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาที่ให้ เวลาการให้ยา และช่องทางการให้ยา อีกทั้งยังสัมพันธ์กับอุณหภูมิตัว Ding และคณะ [18] รายงานว่า AUC ของปลา crucian carp ที่ได้รับยา difloxacin โดยการผสมอาหารที่อุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียส จะมีค่า AUC สูงกว่าที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส ถึง 4 เท่า อย่างไรก็ตาม AUC ของปลาหมกไทยในการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งปลาได้รับยาโดยการฉีดเข้าช่องท้อง มีค่าค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับปลาที่ได้รับ OTC ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกัน (50 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว) โดยผ่านการฉีดเข้าเส้นเลือด (IV) ได้แก่ ปลา rainbow trout มีค่า AUC เท่ากับ 7781.19 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร หรือปลา chinook salmon มีค่า AUC เท่ากับ 7126.79 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร [7] ทั้งนี้มีความเป็นไปได้ว่าช่องทางการให้ยานอกเส้นเลือด เช่น การผสมอาหาร การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือการฉีดเข้าช่องท้อง อาจเป็นวิธีการที่ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการลำเลียงยา (drug delivery) เมื่อเปรียบเทียบกับการฉีดเข้าเส้นเลือด [19] ทั้งนี้การให้ยาในสัตว์น้ำ

นอกเหนือจากประสิทธิภาพสูงสุดของยา ยังจำเป็น จะต้องพิจารณาองค์ประกอบอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ขนาดและปริมาณของปลา การเกิดโรค และความเครียดของปลาอันอาจก่อจากวิธีการให้ยา พบว่า ค่าชีวประযุชน์ (bioavailability) ของยา OTC หรือ สัดส่วนของยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียน ซึ่งจะเป็นตัวพา เอยาไปสู่บริเวณที่ยาออกฤทธิ์ ในปลาที่เป็นโรคจะต่ำ เมื่อเทียบกับปลาปกติ [20] และการทดสอบยา OTC ใน อาหารจะลดอัตราการกินอาหารของปลา [21]

เภสัชจุณศาสตร์มีความสำคัญในเรื่องของการ นำมาประยุกต์ใช้เพื่อกำหนดแนวทางในการใช้ยาใน สัตว์น้ำอย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ซึ่งจะต้อง สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อ ก่อโรคต่าง ๆ ด้วย หลังจากสัตว์น้ำได้รับยาผ่าน ช่องทางต่าง ๆ ระดับความเข้มข้นของยาในเลือด จะต้องสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในการยับยั้ง เชื้อ (MIC) [22] ในการวิจัยครั้งนี้ปลาหมาไก่ได้รับยา OTC ในอัตรา 50 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ผ่านการฉีดเข้าช่องห้อง และพบว่าปลาหมาไก่ที่มี OTC ในน้ำเลือดที่ระดับความเข้มข้นสูงสุดหลังจาก ได้รับยา 1 ชั่วโมง เท่ากับ 12.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของยาที่ปลาได้รับ มีประสิทธิภาพเพียงพอในการควบคุมเชื้อก่อโรค ทั้งนี้ ค่า MIC ของ OTC ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคใน กลุ่ม *Aeromonas* ซึ่งพบในปลาบ้าจีดทั่วไปจะอยู่ ในช่วง 0.7 – 1.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [23] และ ค่า MIC ของ OTC ในการยับยั้งเชื้อก่อโรคในกลุ่ม *Vibrio* อยู่ระหว่าง 0.1 -12.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [24]

## 5. สรุป

ปลาหมาไก่มีอัตราการกำจัดยา OTC อยู่ใน ระดับสูง โดยพบตัวเป็นเนื้อเยื่อที่มี OTC ในระดับ

ความเข้มข้นสูงสุด ทุกจุดเวลาที่เก็บตัวอย่าง รองลงมา เป็นไต และกล้ามเนื้อ ตามลำดับ และจากข้อมูลความ เข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของ ปลาหมาไก่ซึ่งมีค่าสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา ในการยับยั้งเชื้อ (MIC) จึงสรุปได้ว่าการให้ยา OTC ที่ ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมของน้ำหนัก ตัว เป็นระดับที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการใช้ ควบคุมโรคติดเชื้อแบคทีเรียนในปลาหมาไก่ และ ข้อมูลปัจจัยเภสัชจุณศาสตร์นี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐาน สำคัญในการกำหนดแนวปฏิบัติการใช้ยา OTC ที่มี ประสิทธิภาพเพื่อการควบคุมโรค และลดปัญหาการ ตกค้างของยาปฏิชีวนะในปลาหมาไก่

## 6. กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก กองทุนวิจัย มหาวิทยาลัยทักษิณ และคณะผู้วิจัย ขอขอบคุณสถาบันวิจัยและพัฒนา และหน่วยวิจัย เทคโนโลยีสิริภพการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ มหาวิทยาลัย ทักษิณ ที่ให้การสนับสนุนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไป ด้วยดี

## 7. เอกสารอ้างอิง

- Rahman, M.M., Ferdowsy, H., Kashem, M.A. and Foysal, M.J., 2010, Tail and fin rot disease of Indian major carp and climbing perch in Bangladesh, *J. Biol. Sci.* 10: 800-804.
- AGDAFF, 2008, Aquatic Animal Diseases Significant to Australia: Identification Field Guide, Australian Government Department of Agriculture, Fisheries and Forestry. Canberra.



- [3] Ueno, R., Uno, K., Kubota, S.S. and Horiguchi, Y., 1989, Determination of oxytetracycline in fish tissues by high performance liquid chromatography, *Nippon Suisan Gakkaishi* 55: 1273-1276.
- [4] Curtis, L.R., Kemp, C.J., Svec, A.V., 1986, Biliary excretion of 14C-tauocholate by rainbow trout (*Salmo gairdneri*) is stimulated at warmer acclimation temperature, *Comp. Biochem. Physiol. C* 84: 87-90.
- [5] Hunn, J.B., 1982, Urine flow rate in freshwater salmonids, a review, *Prog. Fish Cult.* 44: 119-124.
- [6] Ueno, R., Kinoshita, A. and Wakabayashi, J., 2004, Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in eel and its fate in a closed aquatic environment, *Aquaculture* 235: 53-63.
- [7] Abedini, S., Namdari, R., and Law, F.C.P., 1998, Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in rainbow trout and chinook salmon, *Aquaculture* 162: 23-32.
- [8] Haug, T. and Hals, P.A., 2000, Pharmacokinetics of oxytetracycline in Arctic charr (*Salvelinus alpinus* L.) in freshwater at low temperature, *Aquaculture* 186: 175-191.
- [9] Martinsen, B. and Horsberg, T.E., 1995, Comparative single-dose pharmacokinetics of four quinolones, oxolinic acid, flumequine, sarafloxacin, and enrofloxacin, in Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in seawater at 10 °C, *Antimicrob. Agents Chemothe.* 39: 1059-1064.
- [10] Bjorklund, H.V. and Bylund, G., 1991, Pharmacokinetics and bioavailability of oxolinic acid and oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Acta Vet. Scand.* 87: 298-299.
- [11] Ueno, R., Uno, K. and Aoki, T., 1995, Pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in cultured yellowtail *Seriola quinqueradiata*, *Diseases in Asian Aquaculture II:* 523-531. Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila.
- [12] Bjorklund, H.V. and Bylund, G., 1990, Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.), *Aquaculture* 84: 363-372.
- [13] Nouws, J.F.M., Vree, T.B., Termond, E.J.L., van Lith, P., Binkhorst, G.J., Breukink, H.J., 1985, Pharmacokinetics and renal clearance of oxytetracycline after intravenous and muscular administration to dairy cows, *Vet. Q.* 7: 296-305.
- [14] Hickman, C.P. and Trump, B.F., 1969, Kidney, pp. 91-239, In Hoar, W.S. and Rowland, D.J. (Eds.), *Fish Physiology*, Academic Press, New York.
- [15] Wang, Q., Liu, Q., Li, J. and Wang, Q., 2008, Tissue distribution and elimination of norfloxacin in Japanese sea perch

- (*Lateolabrax japonicus*) and black sea bream (*Sparus macrocephalus*) following multi-oral administration, Aquaculture 278: 1-4.
- [16] Liu, X.H., Li, J., Wang, Q., 2003, Studies on residues and depletion of norfloxacin in Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) *in vitro*, Marine Fisheries Res. 24: 13-18.
- [17] Wang, Q., Liu, Q., Li, J., 2004, Tissue distribution and elimination of oxytetracycline in Japanese sea perch (*Lateolabrax japonicus*) and black sea bream (*Sparus macrocephalus*) following oral administration, Aquaculture 227: 34-40.
- [18] Ding, F., Cao, J., Ma, L., Pan, Q., Fang, Z. and Lu, X., 2006, Pharmacokinetics and tissue residues of difloxacin in crucian carp (*Carassius auratus*) after oral administration, Aquaculture 256: 121-128.
- [19] Uno, K., Aoki, T. and Ueno, R., 1992, Pharmacokinetic study of oxytetracycline in cultured rainbow trout, amago salmon and yellowtail, Nippon Suisan Gakkaishi 58: 1151-1156.
- [20] Uno, K., 1996, Pharmacokinetic study of oxytetracycline in healthy and vibriosis-infected ayu (*Plecoglossus altivelis*), Aquaculture 143: 33-42.
- [21] Hustvedt, S.O., Storebakken, T., Salte, R., 1991, Does oral administration of oxolinic acid or oxytetracycline affect feed intake or rainbow trout ?, Aquaculture 92: 109-113.
- [22] Uno, K., Aoki, T., Kleechaya, W., Tanasomwang, V. and Ruangpan, L., 2006, Pharmacokinetics of oxytetracycline in black tiger shrimp, *Penaeus monodon*, and the effect of cooking on the residues, Aquaculture 254: 24-31.
- [23] Ozaki, H., 1980, Oxytetracycline, pp. 59-125, In Fish Pharmacology, Shin-Nippon Insastu, Tokyo.
- [24] Takahashi, Y., Itami, T., Nakagawa, A., Nishimura, H., Abe, T., 1985, Therapeutic effect of oxytetracycline trial tablets against vibriosis in cultured kuruma prawns *Penaeus japonicus* Bate, Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish. 51: 1639-1643.