

เภสัชจลนศาสตร์ การกระจายตัว และการกำจัดยา
ออกซีเตตราไซคลินในปลาหมอไทย (*Anabas testudineus*)
Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Elimination of
Oxytetracycline in Climbing Perch (*Anabas testudineus*)

นพดล สุกระกาญจน์*, สุธภา คีร์รัฐนิคม, กฤษณะ เรืองคล้าย

และพันธสิทธิ์ โชคสวัสดิกร

หน่วยวิจัยเทคโนโลยีชีวภาพการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ

วิทยาเขตพัทลุง อำเภอป่าพะยอม จังหวัดพัทลุง 93110

Noppadon Sukrakanchana*, Suphada Kiriratnikom, Kritsana Ruangklaii

and Puntasit Choksawasdikorn

Aquaculture Biotechnology Research Unit, Faculty of Science, Thaksin University,

Pattalung Campus, Papayom, Pattalung 93110

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ การกระจายตัว และการกำจัดยา oxytetracycline (OTC) ในปลาหมอไทย หลังจากการให้ยาแบบครั้งเดียว โดยฉีดเข้าช่องท้องที่ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว แล้วสุ่มเก็บเลือด เนื้อเยื่อตับ ไต และกล้ามเนื้อปลา จำนวน 5 ตัว ที่เวลาต่าง ๆ หลังจากปลาได้รับยา นำไปตรวจวัดความเข้มข้นของ OTC ด้วยเทคนิค high-performance liquid chromatography (HPLC) และวิเคราะห์ค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของ OTC ในน้ำเลือด (Cmax) ของปลาหมอไทยเท่ากับ 12.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ที่เวลาสูงสุดของค่า Cmax เท่ากับ 1 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา ปลาหมอไทยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (T_{1/2}) อยู่ที่ 44.35 ชั่วโมง พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) เท่ากับ 1042.75 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร และค่าการชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (Cl_b) อยู่ที่ 0.0480 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งชี้ให้เห็นว่าปลาหมอไทยมีอัตราการกำจัดยา OTC อยู่ในระดับสูง โดยพบตับเป็นเนื้อเยื่อที่มี OTC ในระดับความเข้มข้นสูงสุดทุกจุดเวลาที่เก็บตัวอย่าง รองลงมาเป็นไต และกล้ามเนื้อ ตามลำดับ และผลจากการศึกษาซึ่งพบว่าความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของปลาหมอไทยมีค่าสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในการยับยั้งเชื้อ (MIC) จึงสรุปได้ว่าการให้ยา OTC ที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เป็นระดับที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการใช้ควบคุมโรคติดเชื้อแบคทีเรียในปลาหมอไทย

คำสำคัญ : เภสัชจลนศาสตร์; ออกซีเตตราไซคลิน; ปลาหมอไทย

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 (C_{max}) of climbing perch was 12.25 mg/L and the time to peak concentration (T_{max}) was 1 h after OTC administration. According to non-compartment pharmacokinetic model, elimination half-life ($T_{1/2}$) 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_b) 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

ปลาหมอไทย (climbing perch, *Anabas testudineus*) เป็นพันธุ์ปลาน้ำจืดพื้นเมืองของไทยที่พบมีการแพร่กระจายในทุกภูมิภาคของประเทศ เป็นปลาที่มีรสชาติดี และเป็นที่ยอดนิยมของผู้บริโภค เนื่องจากปลาหมอไทยเป็นปลาที่เลี้ยงง่าย ทนทานต่อสภาพแวดล้อมได้ดี ประกอบกับผลผลิตของปลาหมอไทยจากแหล่งน้ำธรรมชาติมีแนวโน้มลดลงตามลำดับ เกษตรกรจึงหันมาเพาะเลี้ยงปลาหมอไทยมากขึ้น การเลี้ยงปลาหมอไทยแบบหนาแน่นส่งผลต่อความเครียดของปลา และอุบัติการณ์ของโรค มีรายงานการเกิดโรคติดเชื้อหลายชนิดในฟาร์มปลาหมอไทย อาทิ tail and

fin rot disease ที่มีสาเหตุจากแบคทีเรีย *Flavobacterium columnare* [1] และโรค epizootic ulcerative syndrome (EUS) ที่มีสาเหตุจากรา *Aphanomyces invadans* [2] และเกษตรกรส่วนใหญ่มักใช้สารปฏิชีวนะเป็นแนวทางในการควบคุมโรค โดยเฉพาะยา oxytetracycline (OTC) ซึ่งเป็นสารประกอบธรรมชาติในกลุ่ม tetracycline ผลิตโดยรา *Streptomyces rimosus* โดยมีฤทธิ์เป็นสารปฏิชีวนะที่ไปขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนบริเวณ 30S ribosome ของแบคทีเรียทั้งแกรมลบและแกรมบวก OTC เป็นสารปฏิชีวนะชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) อนุญาตให้ใช้ในการควบคุม

โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียในสัตว์น้ำที่เป็นอาหารได้
อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูลการศึกษา
ประสิทธิภาพของยาและการตกค้างของยา OTC ใน
สัตว์น้ำในประเทศไทย ทั้งที่มีการใช้สารปฏิชีวนะกัน
อย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะในระบบการเพาะเลี้ยงแบบ
หนาแน่น

การศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาเภสัช
จลศาสตร์ของยา OTC การกระจายตัวในเนื้อเยื่อ
และการกำจัดยาในปลาหมอไทย หลังจากการให้ยา
แบบครั้งเดียว (single-dose administration) ผ่าน
การฉีดเข้าช่องท้อง ภายใต้สภาพการเลี้ยงที่อุณหภูมิ
ปกติ โดยการตรวจวัดความเข้มข้นของ OTC ที่ปรากฏ
ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์ด้วย
high-performance liquid chromatography
(HPLC) ซึ่งผลจากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐาน
สำคัญในการประยุกต์ใช้ยา OTC ในปลาหมอไทยเพื่อ
ประสิทธิภาพสูงสุดในการควบคุมโรคและปลอดภัยต่อ
ผู้บริโภค

2. อุปกรณ์และวิธีการ

2.1 สัตว์ทดลองและการให้สารปฏิชีวนะ oxytetracycline

นำปลาหมอไทย (*Anabas testudineus*)
จากฟาร์มเพาะเลี้ยงในจังหวัดพัทลุง น้ำหนักตัว
ประมาณ 20 กรัม จำนวน 100 ตัว มาเลี้ยงที่อุณหภูมิ
ปกติในบ่อซีเมนต์ของอาคารปฏิบัติการเพาะเลี้ยงสัตว์
น้ำ มหาวิทยาลัยทักษิณ วิทยาเขตพัทลุง ให้อาหารเม็ด
สำเร็จรูปสำหรับปลากินเนื้อทุกวัน วันละ 2 ครั้ง จน
ปลา มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยก่อนเริ่มการวิจัยประมาณ 50
กรัม นำมาฉีดสารละลาย oxytetracycline
hydrochloride (OTC) (Sigma) ในน้ำเกลือ 0.85 %
เข้าบริเวณช่องท้องที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัม
ต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว

2.2 การเก็บเลือดและตัวอย่างเนื้อเยื่อ

ศึกษาเภสัชจลศาสตร์และการกระจายตัว
ของ OTC โดยให้ยาครั้งเดียวผ่านการฉีดเข้าช่องท้อง
หลังจากที่ปลาได้รับยาแล้ว สุ่มเก็บเลือดปลา จำนวน 5
ตัว ที่เวลา 15 นาที, 30 นาที, 1, 4, 10, 24, 72, 120
และ 168 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา โดยดูดเลือด
ปลาปริมาตร 2 มิลลิลิตร จากเส้นเลือดบริเวณโคนหาง
นำเลือดไปหมุนเหวี่ยงเพื่อแยกส่วนของน้ำเลือด เก็บไว้
ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส และสุ่มเก็บเนื้อเยื่อตับ
ไต และกล้ามเนื้อข้างลำตัวปลาประมาณ 5 กรัม จาก
ปลาจำนวน 5 ตัว ที่เวลา 24, 72, 120, 168, 216
และ 360 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา เก็บตัวอย่าง
เนื้อเยื่อที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อวิเคราะห์
ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อด้วยเทคนิค HPLC

2.3 การสกัด OTC จากตัวอย่างเนื้อเยื่อและ น้ำเลือด

วิเคราะห์ OTC ในตัวอย่างเนื้อเยื่อโดย
ประยุกต์วิธีการของ Ueno และคณะ [3] โดยนำ
เนื้อเยื่อตัวอย่างน้ำหนักประมาณ 5 กรัม มาบดให้
ละเอียดในสารละลายตัวสกัด [0.1 M Na₂EDTA ใน
McIlvaine buffer (Na₂HPO₄, citric acid, pH 4)
ปริมาตร 20 มิลลิลิตร นำไปปั่นตกตะกอน แยก
สารละลายส่วนใสมากรองผ่านกระดาษกรอง เติม
สารละลายตัวสกัดลงในหลอดเดิมที่มีเนื้อเยื่อ
ตกตะกอนอยู่ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ลงไป นำไปหมุน
เหวี่ยงเพื่อตกตะกอน กรองผ่านกระดาษกรอง นำไป
รวมกับส่วนที่กรองได้ครั้งแรก การสกัด OTC จาก
ตัวอย่างที่เป็นน้ำเลือด จะใช้น้ำเลือดปริมาตร 1
มิลลิลิตร ผสมกับสารละลายตัวสกัด 20 มิลลิลิตร แล้ว
กรองผ่านกระดาษกรอง

กระตุ้น Sep-Pak C18 cartridge
column โดยการผ่านคอลัมน์ด้วยเมทานอล ปริมาตร
10 มิลลิลิตร แล้วตามด้วย Milli-Q water ปริมาตร

10 มิลลิลิตร จากนั้นนำส่วนของตัวอย่างที่กรองได้ บรรจุผ่านลงในคอลัมน์ Sep-Pak C18 ตามด้วยการ บรรจุ Milli-Q water ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ผ่าน คอลัมน์อีกครั้ง หลังจากนั้นอัดอากาศปริมาตร ประมาณ 5 มิลลิลิตร ผ่านคอลัมน์เร็ว ๆ แล้วชะล้าง (elute) ยาที่ถูกดูดซับอยู่ภายในคอลัมน์ด้วย elution buffer [สารละลายเมทานอล และสารละลาย 0.01 M oxalic acid ใน 0.1 % Triethylamine (TEA) pH 4.5 ในอัตราส่วน 7:3] ปริมาตร 5 มิลลิลิตร เก็บ สารละลายที่ไหลผ่านคอลัมน์ออกมาให้ครบ 5 มิลลิลิตร บรรจุเข้าหลอดฉีดยา และกรองโดยการฉีด ผ่าน hyperclean (0.45 ไมครอน) ก่อนนำไปฉีดเข้า เครื่อง HPLC

2.4 การวัดความเข้มข้นของ OTC ใน เนื้อเยื่อด้วยเทคนิค HPLC

วิเคราะห์ความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อ ตัวอย่างที่สกัดได้โดยใช้เทคนิค 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 ใน น้ำเลือดหลังจากการให้ยาครั้งเดียว นำมาคำนวณค่า ปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งประกอบด้วยปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

AUC = พื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve) ระหว่างความเข้มข้นของยาในน้ำเลือดและ เวลา มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร

AUMC = พื้นที่ใต้กราฟ plasma concentration-time versus time (area under the moment curve) มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมชั่วโมง² ต่อลิตร

Cmax = ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา ในพลาสมา มีหน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อลิตร

Tmax = เวลาสูงสุดของค่า Cmax มีหน่วย เป็นชั่วโมง

MRT = เวลาที่ 63.2 % ของยาที่ถูก กำจัดออกจากร่างกาย (mean residence time) มี หน่วยเป็นชั่วโมง โดยที่ $MRT = AUMC/AUC$

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

Clb = การชำระยาทั้งหมดออกนอก ร่างกาย (total body clearance) มีหน่วยเป็นลิตรต่อ ชั่วโมงต่อกิโลกรัม โดยที่ $Clb = Dose/AUC$

T1/2 = ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา มี หน่วยเป็นชั่วโมง โดยที่ $T1/2 = 0.693 \times MRT$

นำข้อมูลความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อ ตับ และกล้ามเนื้อของปลาหมอไทยมาวิเคราะห์การ กระจายตัวในเนื้อเยื่อและการกำจัดยา (tissue distribution and elimination)

3. ผลการวิจัย

3.1 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของ OTC

จากการให้ยา OTC ที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ของน้ำหนักตัวปลา โดยการ ฉีดเข้าช่องท้องในปลาหมอไทย แล้วเก็บเลือดที่เวลา ต่าง ๆ นำไปวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาในน้ำเลือด ด้วยเทคนิค HPLC ได้ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 1 โดยพบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำเลือด

(Cmax) ของปลาหมอไทยเท่ากับ 12.25 มิลลิกรัมต่อลิตร ที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา หลังจากนั้นความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดจะค่อย ๆ ลดลง และอยู่ในระดับต่ำสุด (1.80 มิลลิกรัมต่อลิตร) ที่เวลา 168 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดของปลาหมอไทยที่เวลาต่าง ๆ หลังได้รับยาครั้งเดียว โดยการฉีดเข้าช่องท้องที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ของน้ำหนักตัว

เวลา	ความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือด ($\mu\text{g/ml}$)
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

ค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ของปลาหมอไทยแสดงไว้ในตารางที่ 2 โดยพบว่าปลาหมอไทยมีครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($T_{1/2}$) อยู่ที่ 44.35 ชั่วโมง พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) เท่ากับ 1042.75 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ค่าการชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (Clb) อยู่ที่ 0.0480 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และปลาหมอไทยมีปริมาตรการกระจายตัวของยา (V_d) เท่ากับ 3.07 ลิตรต่อกิโลกรัม

ตารางที่ 2 ค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) ของปลาหมอไทย

Pharmacokinetic parameters	ค่าเฉลี่ย	หน่วย
$T_{1/2}$	44.35	hr
Cmax	12.25	mg/L
Tmax	1	hr
AUC	1042.75	mg.hr/L
AUMC	66732.275	mg.hr ² /L
MRT	64.00	hr
Vd	3.07	L/kg
Clb	0.0480	L/hr/kg

3.2 การกระจายตัวในเนื้อเยื่อและการกำจัดยา (tissue distribution and elimination)

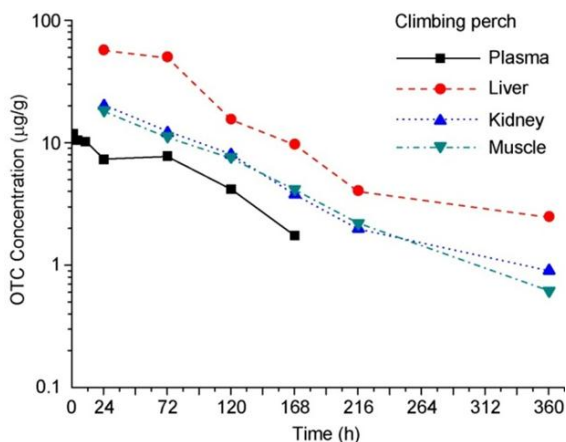
ปลาหมอไทยมีระดับของ OTC ในเนื้อเยื่อตับ ไต และกล้ามเนื้อ เท่ากับ 2.56, 0.93 และ 0.64 ไมโครกรัมต่อกรัม ตามลำดับ หลังจากได้รับยา 360 ชั่วโมง และความเข้มข้นของ OTC สูงสุดจะพบในเนื้อเยื่อตับ หลังจากปลาได้รับยา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อไต และกล้ามเนื้อจะลดลงตามลำดับ (ตารางที่ 3)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

4. วิจารณ์

ผลจากการวิจัยชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของยา OTC ในน้ำเลือดของปลาหมอไทยมีการลดลงอย่างรวดเร็ว จากความเข้มข้นสูงสุดของยาในน้ำเลือด (Cmax) ที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังจากปลาได้รับยา ลดลงจนถึงระดับต่ำสุดที่เวลา 168 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา ทั้งนี้เนื่องจากการกระจายตัวของยาไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ อย่างรวดเร็ว และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อของปลาหมอไทยที่เวลาต่าง ๆ

เวลา (ชั่วโมง)	ความเข้มข้นของ OTC (µg/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) ของปลาหมอไทย (climbing perch) ที่เวลาต่าง ๆ

(T1/2) ของปลาหมอไทย อยู่ที่ 44.35 ชั่วโมง โดยค่าครึ่งชีวิตเป็นตัวบ่งชี้อัตราการกำจัดยาซึ่งจะสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อตับ ไต และกล้ามเนื้อของปลาที่เวลาต่าง ๆ หลังจากได้รับยา อย่างไรก็ตาม พบว่าค่าปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์ของปลาจะแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของปลาและสภาพแวดล้อม มีรายงานยืนยันว่าอุณหภูมิของน้ำจะ

เป็นปัจจัยสำคัญซึ่งมีผลต่อการกำจัดยา OTC ปลาที่เลี้ยงที่อุณหภูมิต่ำจะมีอัตราการกำจัดยาที่ช้ากว่าปลาที่เลี้ยงที่อุณหภูมิสูง ซึ่งอาจเป็นผลมาจากที่ปลาจะผลิตน้ำดีและปัสสาวะได้น้อยที่อุณหภูมิต่ำ [4,5]

ค่าการชำระยาทั้งหมดออกนอกร่างกาย (total body clearance, Cl_b) หมายถึงปริมาตรของยาทั้งหมดในร่างกายซึ่งถูกกำจัดต่อหน่วยเวลา หรือ ปริมาตรของเลือดที่ถูกทำให้ปราศจากยาต่อหน่วยเวลา เป็นดัชนีเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญที่ใช้ในการวิเคราะห์การกำจัดยา ในการวิจัยนี้พบว่าปลาหมอไทยมีอัตราการกำจัด OTC ในระดับที่ค่อนข้างสูง (48 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม) เมื่อเปรียบเทียบกับปลาชนิดอื่น ๆ ที่ได้รับ OTC เช่น ปลาไหลที่ได้รับ OTC ที่ระดับ 50 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยการผสมยาในอาหาร มีอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 2.98 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม [6] ปลา rainbow trout มีอัตราการกำจัดยา 6.43 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม [7] และปลา Arctic charr 6.54 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม [8] อัตราการกำจัดยาจะแตกต่างกันไปในปลาแต่ละชนิด นอกจากนี้พบว่าอัตราการกำจัดยายังขึ้นอยู่กับชนิดของสารปฏิชีวนะ ช่องทางการได้รับยาของปลา (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

ชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งสูงกว่าปลาที่ได้รับยาในกลุ่ม quinolones อื่น ๆ อีกสามชนิด หรือจากการศึกษาในปลา Arctic charr พบว่าปลาที่ได้รับยา OTC ผ่านการฉีดเข้าเส้นเลือด จะมีอัตราการกำจัดยาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาผ่านการกิน (per os) [8]

ค่าการชำระยาทั้งหมดออกจากร่างกายจะสัมพันธ์โดยตรงกับเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาออกจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ (clearance time) ค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาคำนวณได้จาก Cl_b/V_{ss} ปลาไหลที่ได้รับยา OTC มีค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาเท่ากับ 6.6 ชั่วโมง [6] ปลา rainbow trout จากการศึกษากายของ Bjorklund and Bylund [10] มีค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาของ OTC 13.8 ชั่วโมง หรือปลา yellow tail จากการศึกษากายของ Ueno และคณะ [11] มีค่าเวลาที่ใช้ในการกำจัดยาของ OTC 30.8 ชั่วโมง และพบว่า การกำจัด OTC ออกจากร่างกายของปลาต้องใช้เวลานานกว่าของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม [12] การที่ปลาต้องใช้เวลาค่อนข้างนานในการกำจัด OTC เนื่องจากกระบวนการแพร่ของยابرเวณกลุ่มเส้นโลหิตฝอยที่ไต (glomerulus) และเหงือกปลาเป็นการแพร่แบบไม่ใช้พลังงาน (passive diffusion) ในขณะที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีการแพร่แบบใช้พลังงาน (active diffusion) [13] นอกจากนี้ยังพบว่าการกรองบริเวณกลุ่มเส้นโลหิตฝอยที่ไตในปลาน้ำจืดมีอัตราที่ค่อนข้างต่ำด้วย [14]

การวิจัยครั้งนี้พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของ OTC ในปลาหมอไทยจะพบในเนื้อเยื่อตับหลังจากปลาได้รับยา 24 ชั่วโมง จากนั้นความเข้มข้นของ OTC ในเนื้อเยื่อไตและกล้ามเนื้อจะลดลงตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าเนื้อเยื่อตับจะเป็นเนื้อเยื่อส่วนแรก ๆ ที่ทำหน้าที่ในการกำจัด OTC ของปลาหมอไทย อย่างไรก็ตาม การกำจัดยาอาจจะแตกต่างกันไปตามชนิดยาและชนิดของปลา เช่น การวิจัยเภสัชจลนศาสตร์ของยา

norfloxacin ในปลา Japanese sea perch และปลา black sea bream พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาวัดได้จากเนื้อเยื่อไต และค่อย ๆ ลดลงตามลำดับจากตับ กล้ามเนื้อ และเลือด [15] หรือในปลา olive flounder ความเข้มข้นของยา norfloxacin สูงสุดไปต่ำสุดในเนื้อเยื่อไต 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]

พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยา OTC ในน้ำเลือดกับเวลาของปลาหมอไทยมีค่า 1042.75 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ซึ่งโดยทั่วไป AUC จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาที่ให้ เวลาการให้ยา และช่องทางการให้ยา อีกทั้งยังสัมพันธ์กับอุณหภูมิด้วย Ding และคณะ [18] รายงานว่า AUC ของปลา crucian carp ที่ได้รับยา difloxacin โดยการผสมอาหารที่อุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียส จะมีค่า AUC สูงกว่าที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส ถึง 4 เท่า อย่างไรก็ตาม AUC ของปลาหมอไทยในการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งปลาได้รับยาโดยการฉีดเข้าช่องท้อง มีค่าค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับปลาที่ได้รับ OTC ที่ระดับความเข้มข้นเดียวกัน (50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว) 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) เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉีดเข้าเส้นเลือด [19] ทั้งนี้การให้ยาในสัตว์น้ำ

นอกเหนือจากประสิทธิภาพสูงสุดของยา ยังจำเป็นต้องพิจารณาองค์ประกอบอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ขนาดและปริมาณของปลา การเกิดโรค และความเครียดของปลาอันอาจเกิดจากวิธีการให้ยา พบว่าค่าชีวประโยชน์ (bioavailability) ของยา OTC หรือสัดส่วนของยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียน ซึ่งจะเป็นตัวพาเอายาไปสู่บริเวณที่ยาออกฤทธิ์ ในปลาที่เป็นโรคจะต่ำเมื่อเทียบกับปลาปกติ [20] และการผสมยา OTC ในอาหารจะลดอัตราการกินอาหารของปลา [21]

เภสัชจลนศาสตร์มีความสำคัญในแง่ของการนำมาประยุกต์ใช้เพื่อกำหนดแนวทางในการใช้ยาในสัตว์น้ำอย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ซึ่งจะต้องสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อก่อโรคต่าง ๆ ด้วย หลังจากสัตว์น้ำได้รับยาผ่านช่องทางต่าง ๆ ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดจะต้องสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในการยับยั้งเชื้อ (MIC) [22] ในการวิจัยครั้งนี้ปลาหมอไทยได้รับยา OTC ในอัตรา 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวผ่านการฉีดเข้าช่องท้อง และพบว่าปลาหมอไทยมี OTC ในน้ำเลือดที่ระดับความเข้มข้นสูงสุดหลังจากได้รับยา 1 ชั่วโมง เท่ากับ 12.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของยาที่ปลาได้รับมีประสิทธิภาพเพียงพอในการควบคุมเชื้อก่อโรค ทั้งนี้ค่า MIC ของ OTC ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในกลุ่ม *Aeromonas* ซึ่งพบในปลาน้ำจืดทั่วไปจะอยู่ในช่วง 0.7 – 1.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [23] และค่า MIC ของ OTC ในการยับยั้งเชื้อก่อโรคในกลุ่ม *Vibrio* อยู่ระหว่าง 0.1 -12.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [24]

5. สรุป

ปลาหมอไทยมีอัตราการกำจัดยา OTC อยู่ในระดับสูง โดยพบตับเป็นเนื้อเยื่อที่มี OTC ในระดับ

ความเข้มข้นสูงสุด ทุกจุดเวลาที่เก็บตัวอย่าง รองลงมา เป็นไต และกล้ามเนื้อ ตามลำดับ และจากข้อมูลความเข้มข้นของ OTC ในน้ำเลือดและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของปลาหมอไทยซึ่งมีค่าสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในการยับยั้งเชื้อ (MIC) จึงสรุปได้ว่าการให้ยา OTC ที่ระดับความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว เป็นระดับที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการควบคุมโรคติดเชื้อแบคทีเรียในปลาหมอไทย และข้อมูลปัจจัยเภสัชจลนศาสตร์นี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญในการกำหนดแนวปฏิบัติการใช้ยา OTC ที่มีประสิทธิภาพเพื่อการควบคุมโรค และลดปัญหาการตกค้างของยาปฏิชีวนะในปลาหมอไทย

6. กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากกองทุนวิจัย มหาวิทยาลัยทักษิณ และคณะผู้วิจัยขอขอบคุณสถาบันวิจัยและพัฒนา และหน่วยวิจัยเทคโนโลยีชีวภาพการเพาะเลี้ยงสัตว์น้ำ มหาวิทยาลัยทักษิณ ที่ให้การสนับสนุนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

7. เอกสารอ้างอิง

- [1] 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.
- [2] 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

- (*Lateolabrus 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 (*Lateolabrus 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.