

การรักษาโรคเต้านมอักเสบในปศุสัตว์

ดร.ภญ.วิริยาพร ศิริกุล*
ภญ.อภิษฐา ดวงรัตน์ประทีป
ภญ.อัจฉราภรณ์ สุขเจริญ
นศภ.น้ำทอง ชำนิจ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม
รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-001-04-2563
วันที่รับรอง: 21 เม.ย. 63
วันที่หมดอายุ: 20 เม.ย. 64
จำนวนหน่วยกิต: 2

บทคัดย่อ

โรคเต้านมอักเสบ (mastitis) ในโคนมนั้น เป็นปัญหาสำคัญในทางเศรษฐกิจของเกษตรกรผู้เลี้ยงโคนม เนื่องจากคุณภาพของน้ำนมโคที่ได้นั้นลดต่ำลง ไม่สามารถผลิตน้ำนมได้เพียงพอต่อความต้องการของตลาด อีกทั้งต้องสูญเสียค่ารักษาในโคนมที่เป็นโรคนี้อีกด้วย โดยโรคเต้านมอักเสบ คือภาวะของการอักเสบที่เกิดขึ้นในบริเวณเนื้อเยื่อภายในเต้านม ส่งผลให้เต้านมมีลักษณะบวมแดงและน้ำนมโคที่ได้จะมีปริมาณและคุณภาพลดลงเต้านมจะมีลักษณะอักเสบบวมแดงหรือโคนมจะมีอาการซึม เบื่ออาหาร มีไข้ ประกอบกับลักษณะน้ำนมเปลี่ยนแปลงไปจะพบน้ำนมเป็นก้อนหรือเป็นแผ่น หรือสีของน้ำนมเปลี่ยนเป็นใส และจะพบการวิเคราะห์ของน้ำนมผิดปกติไปได้ เช่นเดียวกับเต้านมอักเสบแบบไม่แสดงอาการ ในการรักษาเต้านมอักเสบในโคนมปัจจุบันด้วยการบริหารการให้ยา ผ่านการฉีดโดยสามารถฉีดได้ทั้งเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular; IM) เข้าหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) และการสอดผ่านทางเต้านม (intramammary) และมีการพัฒนารูปแบบที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา เพื่อลดจำนวนการให้ยาต่อวันและให้ผลในการรักษาดีขึ้น

คำสำคัญ

โรคเต้านมอักเสบ ยาปฏิชีวนะ ยาสอดเต้า

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. เพื่อให้มีความรู้เกี่ยวกับพยาธิสภาพของเต้านมโคที่เกิดโรคเต้านมอักเสบ
2. เพื่อให้มีความรู้เกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคเต้านมอักเสบในปศุสัตว์
3. เพื่อให้มีความรู้เกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ ที่ใช้ในปศุสัตว์

บทนำ

โรคเต้านมอักเสบ (1) (mastitis) ในโคนม คือภาวะของการอักเสบที่เกิดขึ้นในบริเวณเนื้อเยื่อภายในเต้านม ส่งผลให้เต้านมมีลักษณะบวมแดงและน้ำนมโคที่ได้จะมีปริมาณและคุณภาพลดลง การอักเสบนี้ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อเช่น *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium bovis* และ *Streptococcus agalactiae* เป็นต้น ซึ่งอาการของโรคแบ่งได้ตามอาการแสดงคือ เต้านมอักเสบแบบไม่แสดงอาการ (subclinical mastitis) ซึ่งพบได้เป็นส่วนมากจะไม่มีอาการแสดงบริเวณเต้านมแต่จะสามารถตรวจได้จากการนำน้ำนมไปวิเคราะห์จะพบได้ว่า

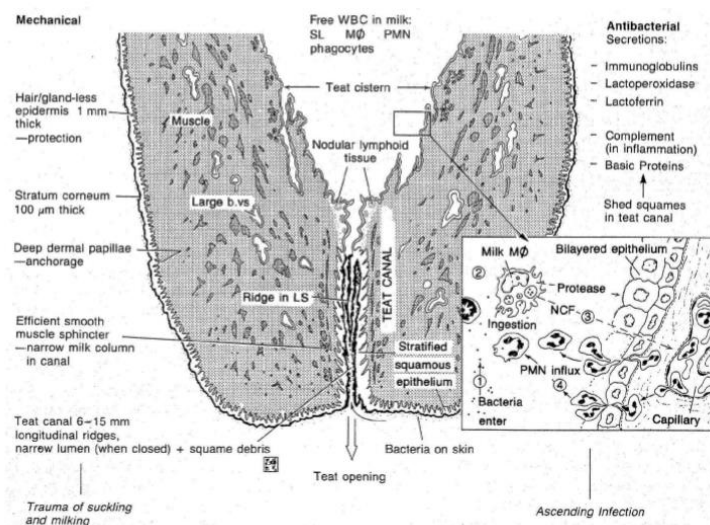
น้ำนมมีค่าความเป็นกรดต่าง จำนวน somatic cells จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวและเชื้อแบคทีเรียในน้ำนมจะมีปริมาณที่สูงขึ้น ส่วนเต้านมอักเสบแบบแสดงอาการ (clinical mastitis) ซึ่งพบได้น้อยกว่าแบบแรก แต่มีอาการแสดงออกชัดเจน เช่น เต้านมจะมีลักษณะอักเสบบวมแดงหรือโคนมมีอาการซึม เบื่ออาหาร มีไข้ ประกอบกับลักษณะน้ำนมเปลี่ยนแปลงไปจะพบน้ำนมเป็นก้อนหรือเป็นแผ่น หรือสีของน้ำนมเปลี่ยนเป็นใส และจะพบการวิเคราะห์ของน้ำนมผิดปกติไปได้เช่นเดียวกับเต้านมอักเสบแบบไม่แสดงอาการ (3)

1 โครงสร้างของเต้านมโค

เต้านมของโคนมประกอบด้วยนมทั้งหมด 4 เต้า โดยแต่ละเต้าจะแยกออกจากกันอย่างชัดเจน แบ่งเป็นเต้านมคู่หน้า 2 เต้าและคู่หลัง 2 เต้า เต้านมแต่ละเต้าจะแยกกันผลิตน้ำนมและมีทางผ่านของน้ำออกสู่ภายนอกอิสระต่อกัน ผ่านทางหัวนม (teat) โดยระยะการรีดนมวัวจะสามารถสังเกตได้ว่าเต้านมจะมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีถุงน้ำนมขยายใหญ่ขึ้นเพื่อกักเก็บน้ำนม (8)

2 การสร้างน้ำนม

เซลล์ที่สร้างน้ำนมจะเชื่อมยึดติดกันที่บริเวณบน tight junctions โครงสร้างนี้จะมีขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อทำหน้าที่เป็นอวัยวะขูดกรองเลือดก่อนเข้าสู่น้ำนม (blood milk barrier) และเป็นเยื่อเลือกผ่านในการแพร่ของยาระหว่างเลือดและน้ำนมการสร้างและหลังของน้ำนมจะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งถูกระงับชั่วคราวโดยแรงดันจากการขยายของกล้ามเนื้อเต้านม (distending pressure) ถุงน้ำนมจะระบายน้ำนมไปที่ท่อน้ำนมย่อย (intralobular ducts) และจะไหลมารวมกันที่ท่อส่งน้ำนมใหญ่ (galactophorous ducts) ซึ่งเปิดออกสู่อ่างน้ำนมหรือโพรงน้ำนม (gland cistern) ที่สามารถจุน้ำนมได้ 500-2,000 มิลลิลิตร โดยปริมาตรความจุของโคนมจะแตกต่างกันตามอายุและสายพันธุ์ อ่างน้ำมนี้อาจเป็นส่วนพักของน้ำนมที่มาจากท่อนมใหญ่ๆ 10-20 ท่อมาเปิดเพื่อรวมน้ำนมกัน ก่อนที่จะได้รับการรีดน้ำนมออก และตรงรอยต่อระหว่างช่องว่างภายในหัวนม (teat cistern) กับอ่างน้ำนมหรือโพรงน้ำนม (gland cistern) จะเป็นชั้นกล้ามเนื้อหนาหยาบเป็นร่อง (annular folds) กล้ามเนื้อชั้นนี้จะกั้นน้ำนมระหว่าง 2 รอยต่อดังกล่าว เพื่อเป็นการลดความดันของน้ำนม ซึ่งจะมีกล้ามเนื้อหูรูดบริเวณปลายรูหัวนม (teat sphincter) มีที่ปิด-เปิดปล่อยให้ น้ำนมออกสู่ภายนอก หากกล้ามเนื้อหูรูดนี้คลายตัวจะมีผลทำให้น้ำนมรั่วออกสู่ภายนอก



รูปที่ 1 โครงสร้างของเต้านมโค (8)

ตลอดเวลา อาจเห็นได้ในโคนมบางตัวที่เต้านม เมื่อสร้างน้ำนมเต็มที่จะมีน้ำนมรั่วออกมา ซึ่งเป็นข้อเสียจะทำให้หัวนมมีโอกาสติดเชื้อและเป็นโรคเต้านมอักเสบได้ง่าย (1, 8) ดังรูปที่ 1

3 การให้น้ำนมของโค

ช่วงระยะเวลาการให้น้ำนมของแม่โคตลอดระยะเวลาการรีดนมมาตรฐาน 305 วัน (ดังตารางที่ 1) ของโคนมทั้งที่คลอดในช่วงฤดูกาลต่างๆ จะมีรูปแบบการให้น้ำนมคล้ายกัน คือมีช่วงการให้ปริมาณน้ำนมมากและช่วงการให้น้ำนมที่ลดลง โดยมีลักษณะคือโคนมเมื่อมีการคลอดลูกจะเริ่มให้น้ำมน้อยลงในวันแรก และจะให้มากขึ้นเรื่อยๆจนขึ้นสูงสุดในเดือน 1-2 ในช่วงเดือนที่ 2-3 จะเป็นช่วงที่มีระดับของน้ำนมสูงสุด ถัดจากเดือนที่ 3-10 จะเป็นช่วงที่มีระดับของน้ำนมลดลง ซึ่งแบ่งการให้น้ำนมของโคนมโดยทั่วไปออกได้เป็น 4 ช่วงคือช่วงต้น (early lactation) ช่วงรักษาระดับน้ำนม (maintainable lactation) ช่วงกลาง (mid lactation) ช่วงปลายการให้นม (late lactation) และช่วงพักการรีดนม (dry lactation) อย่างไรก็ตามช่วงที่มีผลต่อการให้น้ำนมคือช่วงพักการรีดนม (dry period) ช่วงนี้จะมีระยะเวลา 60 วันเป็นอย่างน้อย โดยเริ่มจากสัปดาห์ที่ 44 หลังคลอดเป็นต้นมา โคจะต้องมีวันพักการรีดนมอย่างน้อย 60 วัน จึงจะเพียงพอสำหรับระยะเวลาการซ่อมแซมส่วนที่สึกหรอ และสำหรับการสร้างเซลล์น้ำนม (secretory cells) ขึ้นมาใหม่และเป็นระยะที่ควรสอดยาปฏิชีวนะชนิดออกฤทธิ์นาน ในเต้านมโคทั้ง 4 เต้า เพื่อจะได้ตัดวงจรของโรคเต้านมอักเสบได้สมบูรณ์ ที่ทำให้มีโอกาสที่แม่โคนมคลอดลูกและให้น้ำนมในฤดูกาลถัดไปจะเป็นโรคเต้านมอักเสบทั้งแบบแสดงอาการหรือแบบไม่แสดงอาการ อันมีผลต่อปริมาณนมที่ลดลง และช่องว่างในการเก็บกักน้ำนมภายในเต้าเสียไป (1, 8)

ตารางที่ 1 ระยะเวลาการรีดนมในโคนม

เดือน	ช่วงรีดนม (ตั้งแต่คลอดจนถึงวันหยุดพักประมาณ 10 เดือน)										พักการรีดนม 60 วัน	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

4. โรคเต้านมอักเสบ

โรคเต้านมอักเสบในโคนมนั้นเป็นปัญหาสำคัญในด้านของผลิตภัณฑ์น้ำนม โดยสาเหตุเกิดจากการติดเชื้อที่บริเวณเต้านมของโคนมวัยเจริญพันธุ์ทำให้เนื้อเยื่อเต้านมเสียหายจึงผลิตน้ำนมได้ลดลง รวมทั้งน้ำนมที่รีดได้มีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปคือมีสีและกลิ่นผิดปกติ คุณภาพของน้ำนมที่ลดลงส่งผลให้เกษตรกรผู้เลี้ยงโคนมมีรายได้ลดลง และสูญเสียเงินค่ารักษาพยาบาลจำนวนมาก ซึ่งโดยรวมนั้นส่งผลให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจจำนวนมาก เนื่องจากน้ำนมที่ได้จากโคนมนั้นเป็นผลิตภัณฑ์หลักของเกษตรกรของไทย

4.1 สาเหตุและกลไกของการเกิดโรคเต้านมอักเสบ

สาเหตุของโรคเต้านมอักเสบนั้น เกิดจากการติดเชื้อบริเวณเต้านม ซึ่งสามารถเกิดได้จากเชื้อหลากหลายชนิด ได้แก่ แบคทีเรีย (bacteria) รา (fungus) และ mycoplasma โดยเชื้อก่อโรคหลักได้แก่กลุ่มแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus disagalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumonia* ซึ่งการติดเชื้อจากเต้าสู่เต้ามักเกิดจาก

เชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus agalactiae* ซึ่งมักเป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อทั้งเต้า โดยไปทำลายผนังท่อน้ำนมและทำให้ผนังท่อน้ำมนั้นหลุดลอกมาอุดตันท่อน้ำนม ทำให้น้ำนมไม่สามารถไหลออกมาและทำให้ความดันในเต้าสูงจนหยุดการสร้างน้ำนมในที่สุด โดยการติดเชื้อเหล่านี้มักเกิดจากความไม่สะอาดขณะรีดน้ำนม ทั้งจากตัวผู้รีดและอุปกรณ์ที่ใช้ ส่วนเชื้ออื่นๆ มักเกิดจากสิ่งแวดล้อมภายนอก สุขลักษณะของโรงเรือนที่อยู่ของโคนม การติดเชื้อจากโคนมสู่โคนม และความผิดปกติของโครงสร้างเต้านมเอง เช่น หัวนมแตก ทำให้ตัวเชื้อจะเข้าสู่ภายในเต้าทางหัวนมได้ง่ายขึ้น ซึ่งเมื่อเกิดการติดเชื้อภายใน เนื้อเยื่อเต้านมจะมีระบบป้องกันโดยมีเม็ดเลือดขาว (white blood cell) ต่างๆ มากำจัดเชื้อ ซึ่งกระบวนการนี้มักไม่ค่อยได้ผลในเชื้อ *staphylococcal* แต่ได้ผลในเชื้อ *Escherichia coli* และได้ผลปานกลางในเชื้อ *Streptococcal* ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาการติดเชื้อเหล่านี้ (1, 3, 12)

4.2 อุบัติการณ์ของการเกิดโรค

โรคเต้านมอักเสบเป็นปัญหาที่พบได้กับโคนมทุกที่ทั่วโลก โดยที่ประเทศสหรัฐอเมริกา มีการสูญเสีย น้ำนมมูลค่ารวมเป็นเงิน 2,000 ล้านดอลลาร์ต่อปี และในประเทศไทยจากการศึกษาของ Leelahapongsathon และคณะ (2014) พบว่าระบาดวิทยาของโรคเต้านมอักเสบในโคนมส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptococci* (ร้อยละ 16.70 ของปริมาณทั้งหมด), *Streptococcus uberis* (ร้อยละ 9.40 ของปริมาณทั้งหมด), *Streptococcus agalactiae* (ร้อยละ 7.10 ของปริมาณทั้งหมด) และ *Streptococcus dysgalactiae* (ร้อยละ 4.00 ของปริมาณทั้งหมด) ซึ่งอุบัติการณ์เกิดเต้านมอักเสบจากการศึกษาส่วนใหญ่อยู่ที่ประมาณ 20-25 ครั้งต่อโคนม 100 ตัวต่อปี (11, 12)

4.3 อาการและอาการแสดง

อาการของโรคเต้านมอักเสบสามารถแยกได้เป็น 2 ประเภทหลักคือ แบบไม่แสดงอาการและแบบแสดงอาการ โดยเต้านมอักเสบมักเป็นแบบไม่แสดงอาการ โคนมจะไม่แสดงอาการติดเชื้อออกมา แต่เมื่อนำน้ำนมไปวิเคราะห์สามารถตรวจพบค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ที่เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นถึง 7.4 (ค่าปกติ 6.4-6.6) อีกทั้งยังสามารถตรวจนับจำนวน somatic cells มีค่าเพิ่มขึ้นเป็น $457,000 \pm 241,000$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร (cells/mL) ซึ่งค่าปกติคือ $180,000 \pm 9,900$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร และตรวจสอบได้โดยการนับจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว และเชื้อแบคทีเรีย ในน้ำนมซึ่งจะมีปริมาณที่พบสูงขึ้น ส่วนแบบแสดงอาการนั้นคือมีอาการติดเชื้อที่รุนแรงขึ้นจนสามารถสังเกตลักษณะของโคนมจากภายนอกได้ คือจะมีอาการซึม เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย มีไข้ เต้านมบวมตึง แดง ร้อน (ดังแสดงในรูปที่ 2) โคนมมีอาการเจ็บปวดบริเวณเต้าที่เป็นมาก ประกอบกับลักษณะน้ำนมเปลี่ยนแปลงไปจะพบน้ำนมเป็นก้อนหรือเป็นแผ่นหรือสีของน้ำนมเปลี่ยนเป็นใส อาจมีสารคัดหลั่งหรือเลือดออกมาจากเต้าซึ่งมีสีและกลิ่นผิดปกติไป และจะพบน้ำนมมีค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ที่เปลี่ยนแปลงไปเพิ่มขึ้นถึง 7.4 (ค่าปกติ 6.4-6.6) เช่นเดียวกับเต้านมอักเสบแบบไม่แสดงอาการ อีกทั้งสามารถตรวจนับจำนวน somatic cells เพิ่มขึ้นเป็น $1,200,000 - 5,000,000$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร ซึ่งค่าปกติคือ $180,000 \pm 9,900$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร และตรวจสอบได้โดยการนับจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว และเชื้อแบคทีเรีย ในน้ำนมซึ่งจะมีปริมาณที่สูงเช่นเดียวกับเต้านมอักเสบแบบไม่แสดงอาการ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างมากที่ต้องรักษาเนื่องจากหากเป็นรุนแรงอาจส่งผลให้โคเสียชีวิตได้ (8, 16)



รูปที่ 2 อาการเต้านมอักเสบแบบแสดงอาการ

4.4 ช่วงระยะเวลาในการรักษา

การรักษาโรคเต้านมอักเสบจะแบ่งได้เป็น 2 ระยะคือช่วงระยะการรีดนม (lactating period) และระยะโคหยุดพักรีดนม (dry period) โดยที่ช่วงระยะการรีดนมโคนมจะมีน้ำนมไหลออกมาตลอด ยาที่ใช้รักษาจะต้องมีความสามารถที่จะเกาะติดเนื้อเยื่อเต้านมได้ดีเพื่อให้ยาสามารถค้างอยู่ภายในเต้าและกำจัดเชื้อได้มากที่สุด การให้ยาจะต้องรีดน้ำนมในเต้าออกมาก่อนและให้ยาทุก 12 ชั่วโมงหรือ 2 ชั่วโมงและให้ติดต่อกัน 2-3 วัน โดยในช่วงที่ให้น้ำนมจะไม่สามารถนำไปขายได้เนื่องจากจะมียาปฏิชีวนะเจือปนอยู่ ส่วนระยะหยุดพักรีดนม เป็นช่วงของหลังช่วงรีดนมไปแล้วแม่โคกำลังตั้งท้องลูกตัวใหม่ จะใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อของเต้าได้นานตลอดช่วงหยุดพักรีดนม ยาที่ใช้มักจะต้องรวมกับสารโมเลกุลใหญ่เพื่อให้ยาสามารถค่อยๆปลดปล่อยและค้างอยู่ในเต้าได้นาน 3-4 สัปดาห์ ห้ามใช้กับวัวที่กำลังรีดนมเพราะยาตกค้างในเต้าจำนวนมาก มักให้กับเต้าทุกเต้าของโคนมแล้วค่อยจุ่มหัวนมในน้ำยาไอโอดีนเพื่อเคลือบปิดไว้ (12)

4.5 ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคเต้านมอักเสบ

การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ในการวิจัยนั้นจะพิจารณาหลายองค์ประกอบ ได้แก่ ประสิทธิภาพในการรักษาที่ต้องครอบคลุมเชื้อแกรมบวก ความไวต่อเชื้อก่อโรค การกระจายในเต้านม (ดังตารางที่ 2) ผลไม่พึงประสงค์ ซึ่งในการวิจัยนี้จะเลือกยาที่มีความจำเพาะกับเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่เป็นเชื้อก่อโรคหลัก ยาที่นิยมนำมาใช้แสดงดังตารางที่ 3 (3)

ตารางที่ 2 ความสามารถของการกระจายของยาปฏิชีวนะชนิดสอดเต้าภายในเต้านม (8)

มีการกระจายดี	มีข้อจำกัด	มีการกระจายไม่ดี
quinolone	penicillin G	gentamycin
erythromycin	cloxacillin	neomycin
clindamycin	oxacillin	kanamycin
dapsone	cephoxazole	polymyxins
trimethoprim	cephapirin	spectinomycin
ampicillin	cephacetil	
amoxicillin	tetracycline	
rifampicin		

ตารางที่ 3 ผลิตภัณฑ์ยาสอดเต้าโคนมที่มีใช้เพื่อรักษาเต้านมอักเสบ (8)

ตัวยาลำคัญ	ระยะเวลาในการรักษา	ระยะเวลาในการหยุดรีดนม	ระยะเวลาพักการขายน้ำนม
amoxicillin 200 mg clavulanic acid 50 mg	1 หลอด ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับ 3 การรักษา	48 ชั่วโมง (4 รอบของการรีดนม)	3.5 วัน (7 รอบของการรีดนม)
cerfuroxime 250 mg	1 หลอด ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับ 3 การรักษา	72 ชั่วโมง (6 รอบของการรีดนม)	4.5 วัน (9 รอบของการรีดนม)
cloxacillin 200 mg	1 หลอด ทุก 48 ชั่วโมง สำหรับ 3 การรักษา	96 ชั่วโมง (8 รอบของการรีดนม)	10 วัน (20 รอบของการรีดนม)

4.6 การรักษาและการป้องกันการเกิดโรคเต้านมอักเสบ

เมื่อพบว่าโคนมเป็นโรคเต้านมอักเสบจะใช้หลายวิธีในการรักษาพร้อมกันเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษามากที่สุด (1) ได้แก่

4.6.1 การรีดน้ำนมจากเต้าที่อักเสบทิ้ง เพื่อกำจัดเชื้อภายในเต้าออก

4.6.2 จุ่มหัวนมด้วยน้ำยาไอโอดีน (iodine solution) หลังการรีดนม เพื่อให้ไอโอดีนเกิดเป็นฟิล์มแห้งเคลือบรูหัวนมไว้ป้องกันเชื้อเข้าสู่ภายในเต้า

4.6.3 การให้ยาปฏิชีวนะ (8) ซึ่งการรักษาเต้านมอักเสบมักให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้แก่เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (gram positive bacteria) แบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria) และแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งพาออกซิเจน (anaerobic bacteria) โดยรูปแบบที่ใช้ในการบริหารยามีหลายรูปแบบดังแสดงในข้อ 5

4.6.4 ซิลิโคนเหลวอุดเต้านม (teat seal) ใช้สำหรับวัวแห้งนม หลังจากใส่ยาทราย*แล้ว 1 หลอดต่อ 1 เต้า จึงใส่ teat seal เข้าไป ซิลิโคนจะอุดรูไว้ให้กับหัวนมเชื้อโรคจะแทรกซึมเข้าเต้านมไม่ได้เลย ปลอดภัยตลอด 2 เดือนของการแห้งนม พอหลังคลอดก็บีบเค้นออกมา พอออกมาหมดก็รีดนมต่อตามปกติ

หมายเหตุ ยาทราย* หมายถึง ยาปฏิชีวนะที่เตรียมไว้สำหรับสอดเข้าเต้านมแม่โคเมื่อหยุดพักรีดนม (20)

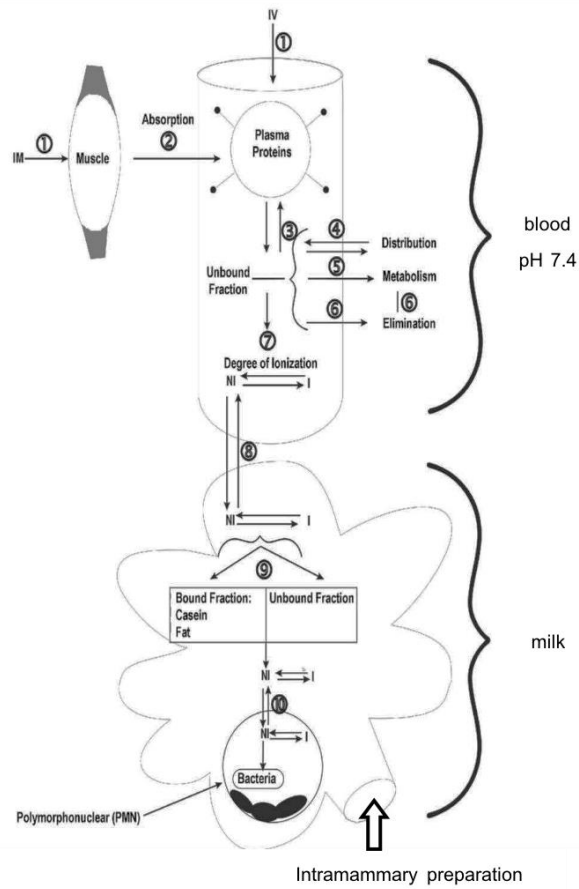
4.6.5 ปลั๊กจุดหัวนมทำด้วยซิลิโคน ในกรณีเกิดแผลที่หัวนม ไม่ว่าจะโดนลวดหนามบาดเหยียบหัวนมตัวเอง หรืออื่นๆ มักจะพบปัญหาว่ารีดนมไม่สะดวก เพราะจะกระทบกระเทือนแผลก็เลยมีการใส่ปลั๊กให้นมไหลออกมาโดยไม่ต้องรีดพอนมออกหมด ก็อุดรูปลั๊กไว้ แต่แบบนี้เกือบร้อยละ 100 จะเป็นเต้านมอักเสบตามมา เพราะเชื้อโรคเข้าตามรูขอบปลั๊กได้ง่าย เทคนิคใหม่ในการดูแลปัญหาแผลที่หัวนมก็คือหลังทำแผลเสร็จให้ใส่ยารักษาเต้านมอักเสบเข้าเต้า แล้วใช้ปลั๊กรุ่นใหม่เป็นซิลิโคนแห้งอุดเข้าไป แล้วจุ่มหัวนมด้วยน้ำยาจุ่มเต้าแบบพิเศษที่เคลือบหัวนมได้นาน แล้วงดรีดนมเต้านี้ไปเลยรอจนแผลหาย (7 ถึง 10 วัน) ค่อยเอาปลั๊กซิลิโคนออกแล้วรีดนมต่อตามปกติ

5. เกณฑ์เกณฑ์รูปแบบที่ใช้ในการรักษาโรคเต้านมอักเสบ

ในการรักษาเต้านมอักเสบในโคนมปัจจุบันด้วยการบริหารการให้ยาผ่านการฉีดโดยสามารถฉีดได้ทั้งเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular; IM) เข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous; IV) และการสอดผ่านทางเต้านม (Intramammary) ซึ่งยาสอดเต้านมมีข้อดีกว่าการบริหารยาผ่านทางฉีดเข้ากล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำเนื่องจากไม่ผ่านเข้ากระแสเลือดทำให้ไม่มีการสูญเสียปริมาณยาที่ใช้ในการรักษา ส่วนการบริหารผ่านทางฉีดเข้ากล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน คือการให้ยาผ่านทางฉีดมีข้อดีคือการบริหารง่าย ข้อเสียคือปริมาณของยาปฏิชีวนะ ไม่สามารถไปถึงตำแหน่งของการติดเชื้อได้เพียงพอ ในขณะที่การรักษาโดยวิธีการสอดเต้านมการบริหารยาผ่านทางหัวนมของวัวในแต่ละเต้ามีข้อดีคือใช้ปริมาณยาในการรักษาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาผ่านการฉีด (1) อีกทั้งยังไปบริเวณที่ติดเชื้อเนื้อเยื่อเต้านมได้ดีกว่า ข้อเสียคือมีปัญหาในเรื่องของปริมาณยาที่ออกมาพร้อมน้ำนมในระหว่างการรักษา

การบริหารยาในการรักษาสำหรับเต้านมอักเสบ ทั้ง 2 รูปแบบ คือ 1) การฉีดโดยสามารถฉีดได้ทั้งเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular; IM) เข้าหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) และ 2) การสอดผ่านทางเต้านม (intramammary) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบการกระจายยาแบ่งออกเป็น 2 แบบ แบบที่ 1 กรณีให้ยาในรูปแบบฉีด ยาจะเข้ากระแสเลือดก่อน เมื่อบริหารยาผ่านการฉีดโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular; IM) และหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) เมื่อฉีดยาผ่านทางกล้ามเนื้อยาจะถูกดูดซึมเข้ากล้ามเนื้อ (รูปที่ 3 (1)) และ ถูกดูดซึมกระแสเลือด (รูปที่ 3 (2)) เช่นเดียวกับการฉีดยาผ่านทางหลอดเลือดดำ (รูปที่ 3 (1)) ยาบางส่วนจะจับกับโปรตีนในกระแสเลือด และมีบางส่วนที่ไม่ได้จับกับโปรตีนในกระแสเลือด ซึ่งสามารถกระจาย (distribution) ออกนอกหลอดเลือดไปยังบริเวณอื่น (รูปที่ 3 (4)) ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึม (metabolism) (รูปที่ 3 (5)) หรือถูกกำจัดออก (elimination) (รูปที่ 3 (6)) โดยส่วนที่เหลือจากการผ่านกระบวนการต่างๆที่กล่าวมานั้นจะถูกเปลี่ยนแปลง (รูปที่ 3 (7)) เนื่องจากกระแสเลือดมีความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้เกิดการแตกตัวไปเป็นยาที่แตกตัวและไม่แตกตัวอยู่ในกระแสเลือด แบบที่ 2 กรณีให้ยาในรูปแบบสอดทางเต้านม ยาจะเข้าสู่เต้านมโดยยาส่วนที่ไม่แตกตัวจะกระจายไปยังเนื้อเยื่อเต้านมหรือบริเวณน้ำนมซึ่งคือบริเวณที่ติดเชื้อ (รูปที่ 3 (8)) เนื่องจากน้ำนมมีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อยาเข้าไปแล้วถูกเปลี่ยนเป็นยาแตกตัวและไม่แตกตัว (รูปที่ 3 (9)) หลังจากนั้นยาที่ไม่แตกตัวจะมีบางส่วนที่ถูกจับกับโปรตีนในน้ำนมคือ เคซีน (casein) หรือจับไขมันในน้ำนม อีกส่วนหนึ่งที่ไม่ถูกจับกับโปรตีนในน้ำนมและไขมันในน้ำนมจะถูกเปลี่ยนเป็นยาที่แตกตัวและไม่แตกตัว และยาที่ไม่แตกตัวจะเข้าไปในบริเวณที่ติดเชื้อหรือ neutrophil (รูปที่ 3 (10)) และถูกเปลี่ยนเป็นยาที่แตกตัวและไม่แตกตัว ซึ่งยาที่ไม่แตกตัวจะมีหน้าที่ในการรักษาการติดเชื้อและออกฤทธิ์กับเชื้อ (8, 9) ยาสอดทางเต้านมจะมีแนวทางเหมือนกับส่วนที่ 2 เมื่อมีการบริหารยาสอดเต้านมของเต้านมวัวในแต่ละเต้า ซึ่งมีข้อดีว่าการบริหารยาผ่านทางฉีดเข้ากล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำเนื่องจากไม่ผ่านเข้ากระแสเลือดทำให้ไม่มีการสูญเสียปริมาณยาที่ใช้ในการรักษา ส่วนการบริหารผ่านทางฉีดเข้ากล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำมีข้อดีและข้อเสียที่ต่างกันคือการให้ยาผ่านทางฉีดมีข้อดีคือการบริหารง่าย ข้อเสียคือปริมาณของยาปฏิชีวนะไม่สามารถไปถึงตำแหน่งของการติดเชื้อได้เพียงพอ ในขณะที่การรักษาโดยวิธีการสอดเต้านมการบริหารยาผ่านทางหัวนมของวัวในแต่ละเต้ามีข้อดีคือใช้ปริมาณยาในการรักษาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาผ่านการฉีด (1) อีกทั้งยังไปบริเวณที่ติดเชื้อเนื้อเยื่อเต้านมได้ดีกว่า ข้อเสียคือมีปัญหาในเรื่องของปริมาณยาที่ออกมาพร้อมน้ำนมในระหว่างการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gruet และคณะ (2001) ได้ทำการศึกษาดูการรักษารักษาของโรคเต้านมอักเสบในโคนมโดยการบริหารยาทางกระแสเลือด (IV) เปรียบเทียบกับการให้ยาสอดทางเต้านม

(intramammary) พบว่าการการบริหารยาผ่านทางหลอดเลือดดำนมมีอัตราในการรักษาโรคที่สูงกว่าการบริหารยาผ่านทางหลอดเลือดดำ โดยอัตราการหายจากการติดเชื้อเท่ากับร้อยละ 40.00 และ 16.00 ของปริมาณทั้งหมดตามลำดับ



รูปที่ 3 ตำแหน่งการบริหารยาและการกระจายยาหลังจากการบริหาร (8)

การพัฒนาayasaotทางเต้านมที่ผ่านมา ได้พิจารณาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการการดูดซึมของยาในรูปแบบนี้ พบว่าปัจจัยสำคัญคือ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยาที่อาจจะทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อหรือสภาวะแวดล้อมในร่างกาย บริเวณที่ยาออกฤทธิ์จะส่งผลต่อการดูดซึมยา การกระจายยา และการขจัดยา เนื่องจากอาจจะเกิดการจับกันระหว่างยาและโปรตีน (7) ดังนั้นการพัฒนาayasaotทางเต้านมจึงได้นำพอลิเมอร์จากธรรมชาติเพื่อนำมาใช้ในการพัฒนาตำรับ ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำ (hydrophilic polymers) ในช่วงแรกได้มีการศึกษาปัจจัยของทั้งพอลิเมอร์และขนาดอนุภาคของตำรับ โดย Wang et al. (2015) ใช้เทคนิค solid dispersion คือการกระจายยาในพอลิเมอร์ ในสัดส่วนที่ต่างกันและทำการลดขนาดสารผสมนั้นให้อยู่ในขนาดไมโครเมตร และ นาโนเมตรพบว่าอนุภาคที่เล็กลงจะมีพื้นที่ผิวที่มากขึ้น ทำให้ตัวยาสามารถละลายและกระจายได้ดีในเต้านมจึงทำให้ยาไปถึงบริเวณที่ติดเชื้อได้มากขึ้น (4-6) ต่อมามีการพัฒนาเป็นระบบการนำส่งที่มีการปลดปล่อยแบบนาน (sustained release) ซึ่งให้ผลที่ดีกว่าแบบเก่าที่ใช้ยาพื้นเป็นน้ำมัน กรณีนำพอลิเมอร์เพิ่มมาในตำรับ จะช่วยลดปัญหาของการบริหารยาจากรูปแบบปลดปล่อยทันที ที่มีความผันผวนของระดับยาในกระแสเลือด เป็นผลให้เกิดความเป็นพิษเพิ่มขึ้นและทำให้ผลการรักษาลดลง และอีกปัจจัยคือความถี่ในการให้ยารวมถึงการไม่ทราบถึงปริมาณการดูดซึมของยาเนื่องจากมีหลากหลายปัจจัยขัดขวางการดูดซึม จึงทำไปสู่การพัฒนาาระบบนำส่งแบบควบคุมการปลดปล่อย ซึ่งสามารถทำให้ระดับยาในกระแสเลือดคงที่ ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยา ลดการสูญเสียขณะให้ยาการใช้ ลดความถี่

ของการให้ยา การให้ความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ป้องกันการเสื่อมและสลายของยาบางชนิดที่อาจเกิดจากการให้ยาปกติ สำหรับความปลอดภัยและการรักษาต้องอยู่ในช่วงของการรักษา ซึ่งวัตถุประสงค์เพื่อมุ่งหมายให้ควบคุมการปลดปล่อยยาและมั่นใจถึงการร่วมมือในการใช้ยาและความปลอดภัยของผู้ใช้ (7, 13, 14) อีกทั้งยังสามารถยึดเกาะในร่างกายได้นานขึ้นกว่าเดิม (2)

5.1 ชนิดของระบบการนำส่งแบบควบคุมการปลดปล่อย

- ระบบ diffusion-controlled คือระบบยาที่ตัวยาสสำคัญแพร่ผ่าน membrane โดยมักเป็น พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ แบ่งออกเป็น 2 ระบบใหญ่ๆ คือ

- ระบบ reservoir (membrane) คือ ระบบที่ตัวยาสสำคัญกักเก็บอยู่ในพอลิเมอร์ โดยการแพร่ผ่านของตัวยาสออกจากพอลิเมอร์เป็นตัวกำหนดการปลดปล่อยตัวยาสและควบคุมตัวยาส ความเข้มข้นที่อิมิตัวของยาภายในตำรับจะแพร่ผ่านที่ความเข้มข้นคงที่ผ่าน membrane ด้วยหลักการของ Fick's first law of diffusion ข้อเสียของระบบนี้คือการเกิด dose-dumping ถ้าเกิดการฉีกขาดของ membrane และในกรณีที่ไม่เลกุลใหญ่ไม่สามารถแพร่ผ่าน membrane ได้ (15)

- ระบบ matrix (monolithic) คือ ระบบที่ตัวยาสสำคัญกระจายอยู่ในพอลิเมอร์เป็นระบบที่การละลายหรือการกระจายของยาในพอลิเมอร์เป็นเนื้อเดียวกัน การแพร่ผ่านยาจะเกิดขึ้นเมื่อยาผ่านพอลิเมอร์ที่อยู่ในระบบเมทริก ออกสู่ภายนอก โดยอัตราการปลดปล่อยจะลดลงเมื่อ การปลดปล่อยยาครั้งที่ ข้อเสียของระบบนี้คือไม่สามารถให้การปลดปล่อยแบบ zero-order (concentration independent) ได้ (15, 18)

- ระบบ chemically controlled

- ระบบ bioerodible and biodegradable คือ ระบบเมทริกนี้เป็นการกร่อนออกของพอลิเมอร์เนื่องจากมีพันธะที่สามารถหลุดออกได้ง่าย ทำให้ยาสามารถปลดปล่อยสู่สารละลายภายนอกได้ (15)

- ระบบ pendent chain คือ ระบบนี้โมเลกุลของยาจับกับแกนของสายพอลิเมอร์ โดยการปลดปล่อยต่อเมื่อเกิด hydrolysis หรือเอนไซม์ถูกทำลาย โดยอัตราการปลดปล่อยยาถูกควบคุมโดยอัตราการเกิดการเกิด hydrolysis ระบบนี้จะช่วยเพิ่มโอกาสในการนำส่งยาถึงเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่จำเพาะได้ (15)

- ระบบ solvent activated

- ระบบ osmotic controlled คือ ระบบนี้ใช้แรงดันออสโมติกในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยจะปลดปล่อยผ่าน semipermeable membrane ผ่านรูเปิด orifice โดย membrane จะให้ผ่านเฉพาะน้ำไม่ใช่ยา เมื่อน้ำผ่านเข้าไปในเม็ดยาจะเกิดความแตกต่างกันของแรงดันออสโมติกระหว่างภายในและภายนอกเม็ดยา ทำให้ยาถูกดันปลดปล่อยออกมา โดยอัตราการปลดปล่อยยาขึ้นกับอัตราการดูดน้ำเข้าไปในเม็ดยา

- ระบบ swelling controlled-release คือ ระบบนี้จะเกิดขึ้นเมื่อพอลิเมอร์ได้สัมผัสกับน้ำจะเกิดการดูดซับน้ำเข้าสู่ในระบบทำให้เกิดการพองของพอลิเมอร์ และการละลายของยาภายในพอลิเมอร์และเริ่มการแพร่ อัตราการแพร่ขึ้นกับ อัตราการแพร่ของน้ำเข้าสู่พอลิเมอร์และความยืดหยุ่นของสายพอลิเมอร์ โดยถ้ามีการพองอย่างต่อเนื่องจะเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยของยาทั้งหมดในระบบจากอัตราการพองของสายพอลิเมอร์ (10, 15)

- ระบบ modulated release

อัตราการปลดปล่อยยาในระบบนี้ขึ้นกับการถูกกระตุ้นจากปัจจัยภายนอกเช่น ความเป็นกรด-ด่าง ไอออน อุณหภูมิ การเปลี่ยนตัวทำละลาย ซึ่งก่อให้เกิดไฮโดรเจล ซึ่งไฮโดรเจลคือการพองของสายพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำที่สามารถพองในน้ำปริมาณมากและไม่มีน้ำ ข้อดีของไฮโดรเจลคือมีคุณสมบัติเหมือนเนื้อเยื่อ ทำให้มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ ทางเคมีและทางชีวภาพที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ ซึ่งกลไกการนำส่งยาขึ้นกับขนาดของยา การละลายน้ำ และการขบน้ำของพอลิเมอร์

- ระบบ in situ gelling

การนำส่งยาระบบนี้สามารถใส่เข้าไปในต่อมน้ำนม โดยตัวรับจะนำส่งเข้าไปในลักษณะของเหลวที่ฉีดเข้าไปในร่างกายในตำแหน่งที่เราสนใจ โคนระบบนี้จะมีความหนืดที่ต่ำเมื่อถูกฉีดเข้าไปเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและทางกายภาพอย่างรวดเร็วภายในร่างกาย เจลที่ถูกฉีดเข้าไปจะเกิดเป็นที่กักเก็บยาและค่อยๆ ปลดปล่อยยาออกมา ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่นิยมนำมาทำรูปแบบนี้เช่น ไคโตซาน พอลิเมอร์กลุ่มเซลลูโลส poloxamers polyacrylic acid, glycerol monooleate, sucrose acetate isobutyrate (SAIB) และ carboxymethylcellulose sodium (CMC) (10, 15, 19)

- thermosensitive gels คือ ระบบนี้เกิดจากการที่พอลิเมอร์บางชนิดสามารถเกิดการเปลี่ยนแปลงสถานะเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นและเกิดเป็นเจล พอลิเมอร์บางชนิดเช่น poloxamer สามารถเกิด in situ เจลได้ ซึ่งในอุณหภูมิห้องปกติจะอยู่ในรูปของเหลว แต่เมื่อนำส่งเข้าร่างกายจะเกิดเป็นเจลที่อุณหภูมิร่างกาย และเกิดการควบคุมการปลดปล่อยยา

- pH-sensitive gels คือ ระบบนี้เกิดจาก ประจุของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำสามารถเกิดเป็นเจลที่สามารถเปลี่ยนกลับไปมาได้เมื่อ ความเป็นกรด-ด่างของสภาวะเปลี่ยน (15)

6. สรุป

การพัฒนาตำรับยาเพื่อรักษาโรคเต้านมอักเสบในโคนม ยังคงมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องหลากหลายรูปแบบ ทั้งนี้การเลือกใช้รูปแบบภัณฑ์แต่ละชนิดต้องให้เหมาะสมกับอาการของโรค จึงจำเป็นต้องทราบถึงพยาธิสภาพของโรค เพื่อให้เกษตรกรและสัตวแพทย์สามารถมีทางเลือก ในการใช้ยาให้เหมาะสมกับโคนมที่มีอาการแตกต่างกันไปในแต่ละช่วงเวลาของรีดนม

เอกสารอ้างอิง

1. สุกัญญา บุตรพรหม. ผลของการใช้ครีมสอดรูหัวนม เพื่อป้องกันการเกิดโรคเต้านมอักเสบใน แมโคระยะหยุดพักรีดนม. 2556: 1-2.
2. Andrews GP, Laverty TP and Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 2009; 71(3): 505-18.
3. Andrews AH, Blowey RW, Boyd H and Eddy RG. Bovine mastitis. In: Andrews AH, editor. Bovine medicine diseases and husbandry of cattle. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. 327-36.
4. Chaubal MV and Popescu C. Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: a case study. Pharm Res. 2008; 25(10): 2302-8.

5. Daniel AG. Pharmacokinetics of drugs for therapy of the mammary gland. AAVPT. 1975: 118-9.
6. Garg S, Wang W, Song Y, Eats P, Trott DJ, Page SW, et al. Development of intramammary drug delivery systems: novel *in vitro* release method. J Pharm Sci. 2017 Mar; 106(3): 866-71.
7. Gehring, R., Smith, G. W. An overview of factors affecting the disposition of intramammary preparations used to treat bovine mastitis. J. vet. Pharmacol. Therap. 29, 237–241.
8. Gruet P, Maincent P, Berthelot X and Kaltsatos V. Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. Adv Drug Deliv Rev. 2001; 50(0169–409X): 245–59.
9. Hegde R, Isloor Sh, Prabhu KN, Shome RB, Rathnamma D, Suryanarayana VS, et al. Incidence of subclinical mastitis and prevalence of major mastitis pathogens in organized farms and unorganized sectors. Indian J Microbiol. 2013; 53(3): 315–20.
10. Irache JM, Esparza I, Gamazo C, Agüeros M, Espuelas S. Nanomedicine: Novel approaches in human and veterinary therapeutics *Veterinary Parasitology* 180 (2011) 47–71
11. Jain B, Tewari A, Bhandari BB and Jhala MK. Antibiotic resistance and virulence genes in *Streptococcus agalactiae* isolated from cases of bovine subclinical mastitis. Vet Arh. 2012; 82(5): 423–32
12. Leelapongsathon K, Schukken YH and Suriyasathaporn W. “Quarter, cow and farm risk factors for intramammary infections with major pathogens relative to minor pathogen in Thai dairy cows” Trop Anim Health Prod 2014; 46 (6): 1067-1078
13. Martinez MN, Lindoquist D, Modric S. Terminology challenges: defining modified release dosage forms in veterinary medicine.
14. Rathbone MJ. Intramammary delivery technologies for cattle mastitis treatment. In: McDowell A, editor. Long acting animal health drug products. New York: Springer; 2013. p. 295-319.
15. Persson Y, Nyman A-KJ and Andersson UG. Etiology and antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of subclinical mastitis in dairy cows in Sweden. Acta Vet Scand. 2011; 53(1): 36.
16. Roesch M, Perreten V, Doherr MG, Schaeren W, Scha'llibaum M and Blum JW. Comparison of antibiotic resistance of udder pathogens in dairy cows kept on organic and on conventional farms. J. Dairy Sci. 2006; 89(3): 989–97.
17. Wang W, Song Y, Petrovski K, Eats P, Trott DJ, Wong HS, et al. Development of intramammary delivery systems containing lasalocid for the treatment of bovine mastitis: impact of solubility improvement on safety, efficacy, and milk distribution in dairy cattle. Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 631–42.
18. Williams HD, Nott KP, Barrett DA, Ward R, Hardy IJ and Melia CD. Drug release from HPMC matrices in milk and fat-rich emulsions. J Pharm Sci. 2011; 100(11): 4823-35.

19. Yadav VK, Gupta AB, Kumar R, Yadav JS and Kumar B. Mucoadhesive polymers: means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system. J. Chem. Pharm. Res. 2010; 2(5): 418-32.
20. อรัญ จันทร์ลุน การใช้ยาตรายเพื่อควบคุมโรคเต้าอักเสบ. Available from: http://vet.kku.ac.th/aran/data/clinic4_2554/04_DC2554.pdf