



โปรตีนตอบสนองในระยะเฉียบพลันในสัตว์เคี้ยวเอื้อง

ปฏิภาณ ใจเป็ง^{1,#} และสินวัฒน์ สุขเกษม²¹ภาควิชาคลินิก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร กรุงเทพมหานคร 10530²สำนักงานปศุสัตว์จังหวัดกาญจนบุรี อำเภอท่าม่วง จังหวัดกาญจนบุรี 71170

บทคัดย่อ: เมื่อเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับความเสียหายจากสาเหตุต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นจากเชื้อก่อโรค หรือความผิดปกติของเซลล์ร่างกายเอง กระบวนการพื้นฐานที่ร่างกายจะตอบสนอง คือ กระบวนการอักเสบ ร่างกายจะมีการตอบสนองในช่วงแรกของการอักเสบที่เรียกว่าการตอบสนองระยะเฉียบพลัน และมีการหลั่งสารตั้งต้นระยะเฉียบพลัน ซึ่งเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและมีเซลล์ร่างกายจำนวนมากเข้ามาเกี่ยวข้อง การตอบสนองในช่วงแรกที่สำคัญ คือ การเปลี่ยนแปลงสร้างโปรตีน (acute phase proteins) มีสารหลากหลายชนิดและแต่ละชนิดมีความสำคัญเชื่อมโยงกับการโรคในระบบต่างๆ ของสัตว์เคี้ยวเอื้อง ซึ่งจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังจากได้รับสิ่งกระตุ้น การเปลี่ยนแปลงสร้างโปรตีนนี้อาจจะเกิดขึ้นรวดเร็วกว่าการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนบางชนิดในขณะที่ร่างกายมีการตอบสนองในช่วงแรกของการอักเสบในสัตว์เคี้ยวเอื้องเพื่อเป็นพื้นฐานงานวิจัยในอนาคต

คำสำคัญ: กระบวนการอักเสบ โปรตีนตอบสนองในระยะเฉียบพลัน สัตว์เคี้ยวเอื้อง

#ผู้รับผิดชอบบทความ

สัตวแพทยมหาวิทยาลัย. 2558. 10(1): 31-40.

E-mail address: evergreen_th@msn.com

Acute Phase Proteins Reaction in Ruminants

Patipan Jaipeng^{1,#} and Leenawat Sukasem²

¹Department of Veterinary Clinical Science, Faculty Veterinary Medicine,
Mahanakorn University of Technology, Bangkok, 10530, Thailand

²Kanchanaburi Provincial Livestock Office, Tha Muang, Kanchanaburi, 71170, Thailand

Abstract: When body tissue injury is happened from various causes such as many pathogens and abnormal cells, inflammatory response is basic mechanism against those pathogens. In the first time of inflammatory reaction, acute phase response or acute phase reaction was stimulated in this time with secretion of substances at acute phase. Acute phase reaction is complicate process and many body cell coordinate in this reaction. Acute phase proteins change within a few hours after stimulation from pathogens, including various substances connecting with disease cause in several body systems of ruminants. This reaction represents to inflammatory response of body which quick response than hematological change. This review article aims to gather information about deviation of some protein amounts responding to acute phase reaction of inflammation in ruminants for further researches.

Keywords: Inflammation, Acute phase protein, Ruminants

#Corresponding author

J. Mahanakorn Vet. Med. 2015. 10(1): 31-40.

E-mail address: evergreen_th@msn.com

บทนำ

Acute phase proteins (acute phase reactant protein; APPs) หรือที่เรียกว่า โปรตีนตอบสนองในระยะเฉียบพลัน เป็นกลุ่มของโปรตีนในกระแสเลือดที่สามารถพบการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นในกระแสเลือดได้เมื่อร่างกายเผชิญกับภาวะต่างๆ เช่น ความเครียด การติดเชื้อ การอักเสบ หรือการกระทบกระเทือนทางกายภาพ (Physical trauma) (Maruta *et al.*, 2004) คำว่า acute

phase ถูกนำมาใช้เรียกโปรตีนเหล่านี้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1941 โดยมีการอธิบายโปรตีนชนิดหนึ่งชื่อ C-reactive protein (CRP) (Petersen *et al.*, 2004) ซึ่งปัจจุบันนี้มีการศึกษาถึง C-reactive protein (CRP) มากขึ้นในการนำไปใช้เพื่อเป็นตัวบ่งถึงการติดเชื้อ การเกิดเนื้อตายของผนังกล้ามเนื้อหัวใจในคน (Cray *et al.*, 2009) การเพิ่มขึ้นของ APPs เป็นส่วนหนึ่งที่เกิดจากขบวนการตอบสนองแบบเฉียบพลันของร่างกาย (Acute phase response; APR) ซึ่ง

โปรตีนที่ตอบสนองเหล่านี้ส่วนใหญ่สร้างจากเซลล์ตับ (hepatocyte) (Cray *et al.*, 2009) โดยที่ APR เป็นกระบวนการของร่างกายที่ตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีตั้งแต่กำเนิด (innate immune system) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของ APPs เหล่านี้จึงสามารถที่จะใช้ประเมินการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีตั้งแต่กำเนิดที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อได้ (Eckersall and Bell, 2010) โดยที่ APPs ถูกนำไปใช้ในการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคหัวใจและหลอดเลือด และประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งในคนและสัตว์ (Cray *et al.*, 2009)

มีรายงานการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับ Acute phase proteins และ Acute phase response ในสัตว์ตั้งแต่ช่วงต้นปี ค.ศ.1990 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์เลี้ยง และในหนูทดลอง (Cray *et al.*, 2009) สำหรับในสัตว์เศรษฐกิจมีการศึกษาระดับของ APPs ที่ตอบสนองต่อภาวะเครียดและการติดเชื้อในลูกโค (Alsemgeest *et al.*, 1995) และมีการนำระดับของ APPs ไปใช้ในการบ่งชี้การจัดการฝูงสัตว์ (Herd health management) (Cray *et al.*, 2009)

งานทบทวนเกี่ยวกับ Acute phase proteins ในบางส่วน (short review) นี้มุ่งเน้นไปที่การรวบรวมข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการนำ APPs มาใช้ในการประเมินสุขภาพ การตอบสนองต่อการอักเสบ การติดเชื้อ หรือการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากสภาวะต่างๆ ของร่างกายโดยเน้นรวบรวมข้อมูลการศึกษาในสัตว์เคี้ยวเอื้องเป็นหลัก

การตอบสนองระยะเฉียบพลัน

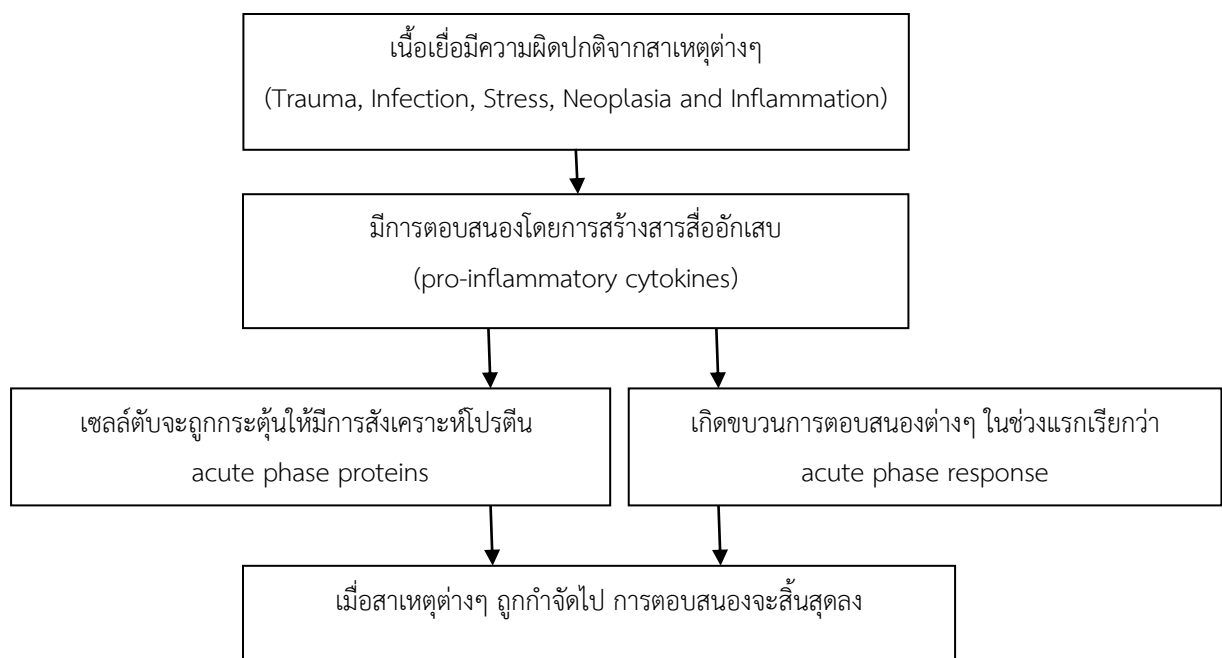
(Acute phase response; APR)

หลังจากที่เนื้อเยื่อของร่างกายได้รับความเสียหายซึ่งอาจจะเกิดจากการติดเชื้อ หรือไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อก็ตาม จะทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบขึ้นที่เนื้อเยื่อเหล่านั้น โดยเริ่มจากการตอบสนองแบบเฉพาะที่ (local inflammation) แต่เมื่อสาเหตุนั้นลุกลามจนเกินกว่าแบบเฉพาะที่แล้ว การตอบสนองของร่างกายจะเป็นแบบทั้งระบบ (systemic response) เกิดการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในหลายลักษณะ เช่น การเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรม สรีรวิทยา ชีวเคมี และโภชนาการ (Ceciliani *et al.*, 2012) บางครั้งอาจจะเรียกช่วงนี้ว่า การตอบสนองทั้งระบบต่อภาวะอักเสบ (systemic reaction to inflammation) การตอบสนองดังกล่าวเป็นการตอบสนองของร่างกายเมื่อร่างกายถูกรบกวนเกิดการเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุล (homeostasis) อันเนื่องมาจากสาเหตุต่างๆ เช่น การติดเชื้อ (infection) การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (tissue injury) การกระทบกระเทือน (trauma) การผ่าตัด (surgery) การเจริญของพวกรเนื้องอก (neoplastic growth) และความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immunological disorder) (Gruys *et al.*, 2005) ซึ่งลักษณะการตอบสนองเป็นแบบซับซ้อน (complex interaction) ผลจากกระบวนการอักเสบทำให้มีการหลั่งสารสื่ออักเสบ (pro-inflammatory cytokines) ออกมาจากเซลล์ของระบบเลือดได้แก่พวกเซลล์อักเสบต่างๆ สารสื่ออักเสบ เช่น Interleukin จะกระจายไปตามกระแสเลือดส่งผลต่อส่วนต่างๆ ของร่างกาย ร่วมกับการตอบสนองของร่างกายอื่นๆ เช่น มีการหลั่งของ glucocorticoid มากขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของ

adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และส่งผลต่อให้เซลล์ตับให้ตอบสนองต่อการสังเคราะห์ APPs ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของโปรตีนเหล่านี้ในกระแสเลือด (Gruys *et al.*, 2005) (รูปที่ 1) เมื่อมีตัวก่อโรคเข้ามาในร่างกายกลุ่มของโมเลกุลที่มีบทบาทสำคัญในการแยกความแตกต่างระหว่างสิ่งก่อโรค (pathogen) เพื่อที่จะตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้เหมาะสม คือ Toll-like receptor (TLR) ผลที่ตามมาจากการเกิด APR นั้นมีมาก เช่น ทำให้เกิดไข้ กระตุ้นเม็ดเลือดขาวในไขกระดูก กระตุ้นการทำงานของ fibroblast ในบริเวณที่เกิดการอักเสบ และเม็ดเลือดขาวชนิด macrophage มีการหลั่งสารสื่ออักเสบหลายชนิด เช่น Interleukin (IL) ชนิดต่างๆ เช่น IL-2, IL-4, IL-7, IL-10 และ IL-12 นอกจากนี้ยังมีการหลั่งสารจำพวก granulocyte-macrophage colony stimulating factor และ Tumor necrosis factor

(TNF)- α เป็นต้น สำหรับการตอบสนองที่ตบั้นนั้นเกิดจากสารสื่ออักเสบชนิด TNF- α , IL-1 และ IL-6 เป็นหลัก (Gruys *et al.*, 2005; Ceciliani *et al.*, 2012) การทำงานของพวก APPs ที่สร้างขึ้นมาแต่ละตัวมีลักษณะการทำงานที่มีความสอดคล้องกันอย่างมาก ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้น การคงระดับ และการควบคุมกระบวนการอักเสบในช่วงนี้ (Ceciliani *et al.*, 2012)

การตรวจสอบสารสื่ออักเสบไม่นิยมตรวจเพื่อนำมาใช้ประเมินการเกิดภาวะ APR เนื่องจากในแต่ละสารนั้นมีโมเลกุลที่เล็ก และมีช่วงครึ่งชีวิตที่สั้นมาก จึงนิยมใช้ APPs ในการประเมินการเกิด APR แทน เนื่องจากสามารถคงระดับอยู่ได้นานอย่างน้อย 48 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับการกระตุ้น (Gruys *et al.*, 2006)



รูปที่ 1 สรุปขั้นตอนของการเกิดขบวนการตอบสนองเฉียบพลัน (Acute phase response)

ที่มา: ดัดแปลงจาก Cray *et al.* (2009)

โปรตีนในระยะเฉียบพลัน

(Acute phase proteins; APPs)

เมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ ร่างกายมีการตอบสนองเกิดกระบวนการ APRs ตามที่อธิบายก่อนหน้านั้นเราสามารถแบ่งกลุ่มของการตอบสนองออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ตอบสนองในทางลด (negative APPs) และกลุ่มที่ตอบสนองในทางเพิ่ม (positive APPs) (Cray *et al.*, 2009) โดยพบว่า APPs กลุ่มที่ตอบสนองในทางลด ได้แก่ albumin, transferrin, cortisol-binding globulin, transthyretin (TTR), retinol-binding protein (Gruys *et al.*, 2005) ซึ่งเมื่อร่างกายตอบสนองโดยการเกิด APR ร่างกายจะควบคุมการสร้าง albumin ที่ต่ำในขณะที่ร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาโดยการเพิ่มขบวนการสันดาป (metabolism) เนื่องจากตับจะเก็บวัตถุดิบนำไปสร้างเป็นน้ำตาลกลูโคส (gluconeogenesis) และส่วนหนึ่งนำไปสร้างเป็น APPs ชนิดต่างๆ ที่จะต้องถูกสร้างออกมามากขึ้นในช่วงนี้ (Ceciliani *et al.*, 2012) อีกจำพวกหนึ่งคือพวกที่ตอบสนองในทางเพิ่มโดยตัวที่สำคัญ ได้แก่ C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), caeruloplasmin, fibrinogen, alpha 1-acid glycoprotein และ haptoglobin (Maruta *et al.*, 2004) และการตอบสนองของการสร้างโปรตีนเหล่านี้ในสัตว์แต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 1) โดยเราสามารถจำแนกชนิดได้เป็น major (ภาวะปกติในกระแสเลือดมีระดับต่ำกว่า 1 µg/L เมื่อเกิด APS มีระดับเพิ่ม 100-1,000 เท่าและถึงระดับสูงสุดภายใน 24-48 ชั่วโมง) moderate (มีการเพิ่มขึ้น 5-10 เท่า และถึงระดับสูงสุดใน 2-3 วัน) minor (มีการเพิ่มขึ้นเพียง 50-100% ของระดับปกติ) (Eckersall and Bell, 2010) นอกจากการตอบสนองของ

ร่างกายต่อการสร้าง APPs จะแตกต่างกันในแต่ละชนิดสัตว์แล้วยังมีความแตกต่างอื่นๆ อีก เช่น albumin ถูกสร้างลดลงจากตับในขณะที่เกิดภาวะ APS แต่ในโคที่อยู่ในภาวะเด็นมักเสพบพบว่าที่เด็มนจะมีการสร้าง albumin ออกมามาก APPs เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในหลายๆ ส่วนของกระบวนการอักเสบ เช่น ควบคุมระดับของกระบวนการอักเสบ ทำหน้าที่ขจัดพวกร่างที่เป็นพิษจากขบวนการอักเสบ (Ceciliani *et al.*, 2012)

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของ Acute phase protein ในการตอบสนองต่อการอักเสบในสัตว์ชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจาก Eckersall and Bell, 2010)

ชนิดสัตว์	Major APP	Moderate APP
Cat	SAA	AGP, Hp
Dog	CRP, SAA	Hp, AGP
Horse	SAA	Hp
Cow	Hp, SAA	AGP
Pig	CRP, MAP, SAA	Hp

SAA; serum amyloid A, AGP; alpha 1-acid glycoprotein, Hp; haptoglobin, CRP; C-reactive protein, MAP; major acute protein

โปรตีนระยะเฉียบพลันในสัตว์เคี้ยวเอื้อง

(Acute phase proteins in ruminants)

การตอบสนองการสร้าง APPs ในสัตว์เคี้ยวเอื้องมีความแตกต่างจากสัตว์ชนิดอื่น โดยโปรตีนหลักที่ถูกสร้าง ได้แก่ haptoglobin (Hp), serum amyloid A (SAA) (Eckersall and Bell, 2010) (ตารางที่ 2) ดังนั้นในบทความนี้จะขอกล่าวเฉพาะบทบาทของ haptoglobin และ SAA ที่มีความสำคัญในสัตว์เคี้ยวเอื้อง สำหรับในสัตว์เคี้ยวเอื้องขนาดเล็กยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด แต่เชื่อว่า

Hp เป็น APPs ตัวหลักที่อาจจะเพิ่มได้มากกว่าปกติถึง 80 เท่าในสัตว์ที่มีการตอบสนองโดยการอักเสบสำหรับ SAA พบว่าจะตอบสนองได้รวดเร็วกว่า APP ตัวอื่นๆ ดังนั้นจึงสามารถนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการเกิด APPs ได้เช่นเดียวกัน มีการนำ APPs มาใช้ในการศึกษาการติดพยาธิในแพะ พบว่ากลุ่มแพะที่มีพยาธิมีระดับของ SAA และ Hp ในซีรัมสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีพยาธิ (Ceciliani *et al.*, 2012) และในแกะที่เป็นโรค caseous lymphadenitis พบว่าระดับของ APPs มีความแตกต่างกันระหว่างโรคแบบเฉียบพลันซึ่งจะพบว่ามีระดับของ SAA และ Hp ที่สูง แต่ในกรณีโรคเป็นแบบเรื้อรังพบว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ AGP (Ceciliani *et al.*, 2012)

Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) มี น้ำหนัก โมเลกุล ประมาณ 1,000-2,000 kDa บทบาททางชีววิทยาของ Hp มีหลายอย่าง แต่หน้าที่หลัก คือ การป้องกันการสูญเสียธาตุเหล็ก (iron) โดย Hp จะไปจับกับ hemoglobin เกิดเป็นโครงสร้างที่คงตัวที่เรียกว่า

Hp-Hb complex โดยในสภาวะที่เกิดเม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) โครงสร้างดังกล่าวนี้จะไม่ถูกรองผ่านไตเนื่องจากมีขนาดใหญ่ และยังเชื่อว่ามีบทบาทยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย (bacteriostatic effect) โดย Hp ไปจับกับ Hb ทำให้มีเหล็กไม่เพียงพอที่แบคทีเรียบางตัว เช่น *Escherichia coli* นำไปใช้เพื่อการเจริญเติบโต สำหรับหน้าที่อื่นๆ ของ Hp ได้แสดงในตารางที่ 3 ในโคที่มีสุขภาพปกติจะมีระดับของ Hp ในกระแสเลือดต่ำกว่า 0.1g/L เมื่อโคมีการติดเชื้อพบว่าระดับของ Hp จะเพิ่มขึ้นมากกว่า 1.62 ± 0.47 g/L (Mean $\pm$ SEM) ภายในระยะเวลา 2 วัน (Ceciliani *et al.*, 2012)

การศึกษาเกี่ยวกับความผิดปกติของโรคทางเมตาบอลิซึมในโค พบว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ Hp และ SAA ได้ เช่น จากการศึกษาของ Danscher *et al.* (2011) พบว่าระดับของ Hp และ SAA เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในโคในกลุ่มที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ acute rumen acidosis โดยการให้น้ำตาล oligofructose ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าการเกิด

ตารางที่ 2 Acute phase proteins ที่พบการแสดงออกเป็นตัวหลักในลักษณะ major ในสัตว์เคี้ยวเอื้อง (ดัดแปลงจาก Ceciliani *et al.*, 2012)

APP	Category	Function	Concentration
Haptoglobin (Hp)	Major	Binds hemoglobin	< 0.1 g/L (Healthy) 1.62 ± 0.47 g/L (APR)
Serum amyloid A (SAA)	Major	Opsonin	1.3 ± 0.4 mg/L (Healthy) 115 ± 37 mg/L (APR)
Mammary associated serum amyloid A (M-SAA3)	Major	Milk APP; Opsonin	<0.3 mg/L (Healthy) $4.4-1.3$ mg/L (APR)

APR; Acute phase response

acute rumen acidosis ทำให้เกิดการอักเสบของผนังกระเพาะหมัก (rumen) ร่วมกับ endotoxin จากแบคทีเรียในกระเพาะหมักสามารถเข้าไปสู่กระแสเลือดจากภาวะการอักเสบ ทำให้เกิดการกระตุ้น APR ทำให้มีการตอบสนองโดยการสร้างโปรตีน Hp และ SAA และการเกิดภาวะ Subacute rumen acidosis (SARA) และ Fatty liver ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ Hp และในบางรายงานมีการเพิ่มของ SAA ด้วย (Danscher *et al.*, 2011)

ตารางที่ 3 หน้าที่ทางชีววิทยาของ haptoglobin (ดัดแปลงจาก Petersen *et al.*, 2004)

APP	Activity
Haptoglobin	Binding hemoglobin
	Bacteriostatic effect
	Stimulation of angiogenesis
	Role in lipid metabolism of fatty liver in cattle
	Immunomodulatory effect
	Inhibition of neutrophil respiratory burst activity

การศึกษาถึงการตอบสนองระยะเฉียบพลันเมื่อร่างกายมีการติดเชื้อ เช่น การศึกษาของ Nazifi *et al.* (2012) พบว่าการเกิด APR ในโคที่ติดเชื้อ *Anaplasma marginale* พบว่าโคที่ติดเชื้อมีระดับของ Hp, SAA, ceruloplasmin, fibrinogen, sialic acids เพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม โดยจากการศึกษา ยังพบว่า SAA มีความไวมากที่สุดในการตอบสนองในระยะเฉียบพลันดังนั้น SAA ถือเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีในที่จะบอกถึงภาวะการอักเสบจากการติดเชื้อดังกล่าวในโค ในปี ค.ศ. 2003 มีการทดลองให้โคได้รับเชื้อ *Theileria annulata* และศึกษาถึงการตอบสนอง

ของ APPs พบว่าในโคที่เหนี่ยวนำให้ติดเชื้อทุกตัวมีระดับของ SAA และ AGP ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นในขณะที่ระดับของ Hp นั้นสูงขึ้นในโคบางตัว และสูงขึ้นในปริมาณที่ไม่มาก (Glass *et al.*, 2003) จากการทดลองของ Heegaard *et al.* (2000) พบว่าระดับของ Hp สูงขึ้น เมื่อเหนี่ยวนำให้โคติดเชื้อ Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) และระดับของ Hp จะสูงขึ้นสูงสุด 7-8 วันภายหลังจากได้รับการติดเชื้อ มีการศึกษาพบว่าระดับของ Hp มีความสัมพันธ์กับจำนวนเชื้อแบคทีเรียในมดลูกโค และมีผลต่อการเข้าสู่ของมดลูก (Petersen *et al.*, 2004) และพบว่าการเกิดภาวะผนังมดลูกอักเสบ (endometritis) สามารถพบการเพิ่มขึ้นของ Hp ได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Hp สามารถสร้างได้ที่เต้านมในขณะที่เกิดพยาธิสภาพขึ้น เช่น เต้านมอักเสบ โดยมีการทดลองการฉีด lipopolysaccharide (LPS) เข้าเต้านมพบว่าเต้านมสามารถสร้าง Hp เพิ่มขึ้นได้ (Cecilian *et al.*, 2012) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าโรคติดเชื้อหลายชนิดทำให้ Hp เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ตัวอย่างโรคติดเชื้อในโคที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ haptoglobin (ดัดแปลงจาก Petersen *et al.*, 2004)

APP	Disease
Haptoglobin	<i>Mannheimia haemolytica</i> infection
	<i>Pasteurella multocida</i> infection
	Bovine viral diarrhea
	Foot and mouth disease
	Mastitis
	Metritis

การตรวจวัดระดับ Hp และ SAA อาจจะมีคุณค่ามากในการใช้จำแนกการอักเสบแบบเฉียบพลัน และแบบเรื้อรังในโคเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจทางโลหิตวิทยา (Maruta *et al.*, 2004) แต่ข้อที่ควรคำนึงถึง คือ ระดับของ Hp อาจเพิ่มขึ้นได้ในกรณีอื่นด้วย เช่น ภาวะขาดอาหาร และการรักษาด้วยยาบางชนิด เช่น Dexamethasone (Maruta *et al.*, 2004)

Serum amyloid A (SAA)

ตามปกติ SAA จะจับรวมกันเป็น lipoproteins มีน้ำหนักโมเลกุลของ SAA ประมาณ 180 kDa เมื่อแยกออกมาจะเหลือน้ำหนักเพียง 9-14 kDa ในสัตว์เคี้ยวเอื้องจะมี SAA ชนิดพิเศษที่พบได้ในน้ำนมเรียกว่า milk SAA (MSAA) ซึ่งพบว่าการสร้างสามารถเกิดขึ้นได้ในเต้านมเมื่อเกิดภาวะเต้านมอักเสบ (Mastitis) น้ำที่ของ SAA มีหน้าที่หลักอยู่ 3 อย่าง คือ 1) จับกับคอเลสเตอรอล (cholesterol) ช่วยขจัด cholesterol ออกจากบริเวณที่มีการอักเสบ 2) เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันชนิดที่มีตั้งแต่กำเนิด และ 3) ในคน SAA ทำหน้าที่เป็น opsonin โดยเพิ่มบทบาทการจับกินเชื้อโรค (phagocytosis) ของเซลล์เม็ดเลือดขาว macrophage และ neutrophil (Cecilian *et al.*, 2012) ดังแสดงในตารางที่ 5 การเพิ่มขึ้นของ SAA ในโค พบได้ในภาวะที่มีการอักเสบ ซึ่ง SAA เหมาะที่จะถูกนำมาใช้ในการแยกระหว่างการอักเสบแบบเฉียบพลัน และแบบเรื้อรัง มากกว่าการนับจำนวนเม็ดเลือดขาว (Petersen *et al.*, 2004) มีรายงานพบการแสดงออกของ SAA โดยเก็บตัวอย่างจากการตัดชิ้นเนื้อที่มดลูก พบว่าในโคหลังคลอดใหม่ๆ จะมีมากกว่าโคที่คลอดลูกนานแล้ว เนื่องจากมี

กระบวนการอักเสบมากกว่า และระดับของ SAA สูงกว่า Hp (Cecilian *et al.*, 2012)

ตารางที่ 5 ตัวอย่างหน้าที่ทางชีววิทยาของ serum amyloid A (SAA) (ดัดแปลงจาก Petersen *et al.*, 2004)

APP	activity
SAA	Transport of cholesterol from cells to hepatocytes
	Inhibitory effect on fever
	Inhibitory effect on the oxidative burst of neutrophils
	Chemotactic effect on monocytes and T cells
	Inhibition of platelet activation

จากการศึกษาตรวจวัดระดับ Hp และ SAA โดยตรวจ Hp ด้วยวิธี hemoglobin binding assay ซึ่งอธิบายโดย Makimura and Suzuki (1982) และ SAA ด้วยวิธี ELISA ศึกษาความเครียดของลูกโคโดยเปรียบเทียบลักษณะของพื่น พบว่าในลูกโคที่อยู่บนพื่นที่เป็นพลาสติกมีระดับของ SAA ที่แตกต่างจากกลุ่มโคควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) แต่ระดับของ Hp ไม่มีความแตกต่างกัน (Maruta *et al.*, 2004)

มีการศึกษาระดับของ SAA จำนวนมากที่นำมาใช้ป้องกันการเกิดภาวะเต้านมอักเสบ โดยเฉพาะเต้านมอักเสบแบบไม่แสดงอาการซึ่งมักจะวินิจฉัยได้ยาก จากการทดลองเหนี่ยวนำให้เกิดเต้านมอักเสบโดยใช้ *Escherichia coli* FT238 พบว่าระดับของ SAA ในกระแสเลือดเปลี่ยนแปลงตามลำดับความรุนแรงของการติดเชื้อ ความเข้มข้นของ SAA ในน้ำนมเพิ่มสูงขึ้นก่อนที่ระดับของ somatic cell count (SCC) จะเพิ่มขึ้นเมื่อเหนี่ยวนำให้เกิดเต้านม

อักเสบด้วยเชื้อ *Streptococcus uberis* (Petersen et al., 2004) จากการทดลองในโคที่เป็นเต้านมอักเสบพบว่า SAA และ Hp สามารถสร้างได้จากเซลล์ที่มีการติดเชื้อ ดังนั้น APP สามารถนำมาใช้ประเมินการติดเชื้อในเต้านมทั้งจากธรรมชาติ และจากการทดลอง (Eckersall and Bell, 2010)

เซลล์เยื่อผนังของเต้านมโค (bovine mammary gland epithelial cell (MAC-T) สามารถสร้างโปรตีน SAA ที่เรียกว่า mammary associated SAA3 (M-SAA3) ได้ในสภาวะปกติ และจะมีการสร้างมากขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นโดย LPS โดย M-SAA3 มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย เช่น *E. coli*, *Streptococcus uberis* (*S. uberis*) และ *Pseudomonas aeruginosa* (Cecilian et al., 2012) จากงานทดลองเหนี่ยวนำเชื้อ *S. uberis* สามารถพบการเพิ่มขึ้นของ M-SAA3 ภายใน 6 ชั่วโมง และพบการเพิ่มขึ้นของ Hp ภายใน 10 ชั่วโมง หลังจากการเหนี่ยวนำให้ติดเชื้อโดยตรวจได้จากน้ำนม และพบว่า SAA และ Hp ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าการติดเชื้ออื่นๆ ที่ไม่ได้เกิดที่เต้านม เช่น มดลูกอักเสบ จะไม่ทำให้ M-SAA3 และ Hp ที่ตรวจจากเต้านมสูงขึ้น

สรุป

การศึกษาเกี่ยวกับ Acute phase proteins ในสัตว์เคี้ยวเอื้องนั้นมีอย่างกว้างขวาง ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการทดลองให้สัตว์ได้รับเชื้อก่อโรค และวัดระดับของ Hp และ SAA เป็นหลัก โดย APPs เป็นโปรตีนที่บอกถึงการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะต่างๆ แบบไม่จำเพาะ ปัจจุบันก็มีการนำมาประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ เช่น ปัญหาเรื่องเต้านมอักเสบ โรคทางเมตาบอลิซึม และการติดเชื้อ

ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาเปรียบเทียบ หรือหาความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ APPs ในสัตว์ในสภาวะต่างๆ แต่ก็ยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับการพัฒนาวิธีการตรวจที่จะทำได้อย่างสะดวกมากขึ้นเหมือนกับการตรวจเลือดด้วยเครื่องอัตโนมัติที่สามารถที่จะวัดค่าโปรตีนเหล่านี้ด้วยความรวดเร็วกว่าปัจจุบัน และยังคงมีปัญหาค่ามาตรฐานของแต่ละห้องปฏิบัติการนั้นยังมีค่อนข้างจำกัด

งานเรียบเรียงปริทัศน์นี้ได้รวบรวมข้อมูลบางส่วนเกี่ยวกับ APPs เพื่อสร้างความเข้าใจเบื้องต้น และเห็นความสำคัญของ APPs โดยเน้นการศึกษาในสัตว์เคี้ยวเอื้อง เพื่อเป็นแนวทางในการนำวิธีการประเมิน APPs มาใช้ร่วมกับการตรวจรักษาในปัจจุบันเพื่อให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น และสุดท้ายนำไปสู่งานวิจัยเกี่ยวกับ APPs ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ รศ.น.สพ.ดร. เจริญศักดิ์ ศาลากิจ สำหรับแนวคิดแง่ดีต่างๆ ในการหาข้อมูลทางวิชาการ และสำหรับความช่วยเหลือในการตรวจสอบ ให้คำแนะนำ และปรับปรุงแก้ไขรายงานฉบับนี้ให้มีความสมบูรณ์

References

Alsemgeest, S.P.M., Lambooy, I.E., Wierenga, H.K., Dieleman, S.J., Meerkerk, B., van Ederen, A.M. and Niewold, T.A. 1995. Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (Hp) in calves. *Vet. Quart.* 17 (1): 9-12.

- Ceciliani, F., Ceron, J.J., Eckersall, P.D. and Sauerwein, H. 2012. Acute phase proteins in ruminants. *J. Proteomic*. 75: 4207-4231.
- Cray C., Zaias, J. and Altman, N.H. 2009. Acute phase response in animals: A review. *Comp. Med*. 59 (6): 517-526.
- Danscher, A.M., Thoenes, M.B., Heegaard, P.M.H. , Ekstrøm, C.T. and Jacobsen, S. 2011. Acute phase protein response during acute ruminal acidosis in cattle. *Livest. Sci*. 135 (1): 62-69.
- Eckersall, P.D. and Bell, R.. 2010. Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet. J*. 185 (1): 23-27.
- Gruys, E., Toussaint, M.J., Niewold, T.A. and Koopmans, S.J. 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang Univ. Sci*. 6 (11): 1045-1056.
- Gruys, E., Toussaint, M.J., Niewold, T.A., Koopmans, S.J., van Dijk, E. and Meloen, R.H. 2006. Monitoring health by values of acute phase proteins. *Acta Histochemica*. 108 (3): 229-232.
- Glass, E.J., Craigmile, S.C., Springbett, A., Preston, P.M., Kirvar, E., Wilkie, G.M., Eckersall, P.D., Hall, F.R. and Brown, C.G.D. 2003. The protozoan parasite, *Theileria annulata*, induces a distinct acute phase protein response in cattle that is associated with pathology. *Int. J. Parasitol*. 33: 1409-1418.
- Heegaard, P.M.H., Godson, D.L., Toussaint, M.J.M, Tjornehoj, K., Larsen, L.E., Viuff, B. and Ronsholt, L.. 2000. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet. Immunol. Immunop*. 77: 151-159.
- Makimura, S. and Suzuki, N. 1982. Quantitative determination of bovine serum haptoglobin and its elevation in some inflammatory diseases. *Nihon Juigaku Zasshi*. 44: 15-21.
- Murata, H., Shimada, N. and Yoshioka, M.. 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: An overview. *Vet. J*. 168 (1): 28-40.
- Nazifi, S., Razavi, S.M., Kaviani, F. and Rakhshandehroo, E.. 2012. Acute phase response in cattle infected with *Anaplasma marginale*. *Vet. Microbiol*. 155: 267-271.
- Petersen, H.H., Nielsen, J.P. and Heegaard, P.M. 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res*. 35 (2): 163-187.

